



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**TOTAL ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİ CERRAHİSİNDE TEK
DOZ PREEMPTİF İNTRAVENÖZ İBUPROFENİN VE
PARASETAMOLÜN POSTOPERATİF AĞRI SKORLARI VE
OPİOİD TÜKETİMİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Onur PERDECİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ahmet Selim ÖSKAN**

MALATYA-2023



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**TOTAL ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİ CERRAHİSİNDE TEK
DOZ PREEMPTİF İNTRAVENÖZ İBUPROFENİN VE
PARASETAMOLÜN POSTOPERATİF AĞRI SKORLARI VE
OPİOİD TÜKETİMİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Onur PERDECİ
ORCID ID: 0000-0003-4946-1329**

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ahmet Selim ÖSKAN**

MALATYA-2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Histerektomi	3
2.2. Ağrı	3
2.2.1. Ağrının Sınıflandırılması.....	4
2.2.2. Ağrılı Hastanın Değerlendirilmesi	6
2.2.3. Ağrının ölçülmesi	7
2.3. Postoperatif Ağrı.....	9
2.3.1. Postoperatif Ağrının Patofizyolojisi ve Olumsuz Etkileri.....	10
2.3.2. Postoperatif Ağrı Tedavisinde Amaç	11
2.3.3. Postoperatif Ağrıda Tedaviler	13
2.4. Opioid Analjezikler.....	14
2.4.1. Opioidlerin Sistemik Etki Mekanizmaları.....	15
2.4.2. Opioid Reseptörler.....	16
2.4.3. Opioid Sınıflaması.....	17
2.5. Fentanil.....	18
2.5.1. Farmakolojik Özellikleri	18
2.6. Nonopioid Analjezikler	19
2.6.1. NSAİ İlaçlar.....	19
2.6.2. İbuprofen	22
2.6.3. Parasetamol.....	23
2.7. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA)	24
2.7.1. Bazal İnfüzyon.....	24
2.7.2. Bolus Doz	25
2.7.3. Kilit Zamanı.....	25

2.7.4. Saatlik veya Dört Saatlik Limit	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Protokol.....	26
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	26
3.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	26
3.4. Preoperatif İşlemler	26
3.5. Çalışma Tasarımı, Randomizasyon ve Körleme	27
3.6. İlaçların Hazırlanması	27
3.7. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA) Cihazı Hazırlanması	27
3.8. İlaçların Uygulanması	27
3.9. Genel Anestezi	28
3.10. Verilerin Kaydedilmesi	28
3.11. İstatistiksel Analiz.....	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	65
6. SONUÇ.....	76
KAYNAKLAR	77
EKLER.....	86
Ek-1. Etik Kurul Kararı.....	86

TEŞEKKÜR

Tez yazım sürecinde sabırla beni motive eden biricik eőim Tuba hanıma, henüz 4 yaőında olmasına rağmen kendinden çok Őey öğrendiğim oğlum Ferzan'a, her daim Őefkat ellerini üzerimde hissettiğim anne ve babama, baőta tez danıőman hocam sayın Doç. Dr. Ahmet Selim ÖZKAN'a ve tüm hocalarıma yürekten teşekkür ediyorum.



ÖZET

Total Abdominal Histerektomi Cerrahisinde Tek Doz Preemptif İntravenöz İbuprofenin ve Parasetamolün Postoperatif Ağrı Skorları ve Opioid Tüketimine Etkisi

Amaç: Histerektomi cerrahisi, jinekoloji pratiğinde sezaryen ameliyatından sonraki en sık cerrahi prosedürdür. Perioperatif ağrı kontrolü mortalite ve morbiditeyi azaltıp ağrı skorlarını iyileştirmekte hasta memnuniyetini arttırmaktadır. Bu çalışmada total abdominal histerektomi uygulanacak hastalarda postoperatif ağrı tedavisinde preemptif intravenöz (İV) parasetamol ve ibuprofenin analjezik etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Total abdominal histerektomi endikasyonu ile ASA I veya ASA II olarak kabul edilen 30 ile 65 yaş aralığında elektif şartlarda cerrahisi planlanan 120 kadın hasta çalışmaya alındı. Randomize, çift kör ve plasebo kontrollü olarak tasarlanan çalışmadaki hastalar 4 gruba ayrılarak; parasetamol verilen grup (Grup P: n=30), ibuprofen 400 mg verilen grup (Grup İ400: n=30), ibuprofen 800 mg verilen grup (Grup İ800: n=30) ve izotonik verilen kontrol grubu (Grup K: n=30) olarak adlandırıldı. Hastalar postoperatif 24 saat boyunca takip edilerek HKA ile fentanil uygulandı. Hastaların demografik verileri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, hemogram ve koagülasyon parametreleriyle anestezik gaz tüketim miktarları kayıt altına alındı. Postoperatif derlenme ünitesi ve serviste 1, 2, 4, 6, 12 ve 24. saatlerdeki hastalara ait hemodinamik veriler, ağrı skorları ve sedasyon skalaları ile toplam opioid tüketimi ve opioidlerle ilişkili advers olaylar kayıt altına alındı. Postoperatif 24. saatte QoR 40 skoru ve hasta memnuniyeti değerlendirildi. İntraoperatif ek fentanil ihtiyacı ve postoperatif ilk analjezi istem süresi kaydedildi.

Bulgular: Gruplar; demografik veriler, cerrahi süreleri, sevofloran tüketimi ve peroperatif hemodinamik veriler açısından birbirine benzerdi. Ağrı skorları İ800 grubunda diğer gruplara göre anlamlı şekilde düşüktü ($p<0,001$). Postoperatif ilk analjezi süresi ibuprofen uygulanan gruplarda diğer gruplara göre anlamlı şekilde uzun olup, intraoperatif ek fentanil dozu ihtiyacı ise anlamlı olarak daha düşüktü ($p1<0,001$), ($p2<0,001$). Toplam opioid tüketimi kontrol grubunda diğer gruplara göre anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,001$). Hasta memnuniyeti, Kontrol grubunda diğer tüm gruplardan

düşüktü ($p<0,001$). En yüksek hasta memnuniyeti İ800 grubunda kaydedildi. Fentanil dozu ile opioidlere bağlı yan etkiler arasında pozitif korelasyon saptanmadı.

Sonuç: Postoperatif ağrı yönetiminde multimodal yaklaşım çerçevesinde opioidlere ek olarak preemptif uygulanan İV ibuprofen ve İV parasetamolün toplam fentanil tüketimini azalttığı ancak sadece 800 mg ibuprofenin ağrı skorlarını düşürdüğü görüldü. Her iki ajan arasında yan etkiler açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi. Histerektomi cerrahisinde analjezi yönetiminde preemptif 800 mg ibuprofen uygulamanın etkin bir şekilde kullanılabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Preemptif analjezi, postoperatif analjezi, hasta kontrollü analjezi, histerektomi, intravenöz ibuprofen, parasetamol.



ABSTRACT

The Effect of Single Dose Preemptive Intravenous Ibuprofen and Paracetamol on Postoperative Pain Scores and Opioid Consumption in Total Abdominal Hysterectomy Surgery

Background: Hysterectomy surgery is the most common surgical procedure after cesarean section in gynecology practice. Perioperative pain control reduces mortality and morbidity, improves pain scores, and increases patient satisfaction. In this study, it was aimed to compare the analgesic effects of preemptive intravenous (IV) paracetamol and ibuprofen in the treatment of postoperative pain in patients undergoing total abdominal hysterectomy.

Materials and Methods: 120 female patients aged between 30 and 65 years, who were considered ASA I or ASA II with the indication of total abdominal hysterectomy, who were scheduled for elective surgery were included in the study. The patients in the randomized, double-blind and placebo-controlled study were divided into 4 groups; Paracetamol given group (Group P: n=30), ibuprofen 400 mg group (Group I400: n=30), ibuprofen 800 mg group (Group I800: n=30), and isotonic control group (Group K: n=30) 30) was named. The patients were followed up for 24 hours postoperatively and fentanyl was administered with PCA. Demographic data of the patients, liver and kidney function tests, hemogram and coagulation parameters and anesthetic gas consumption were recorded. Hemodynamic data, pain scores and sedation scales, total opioid consumption and adverse events related to opioids were recorded for the patients in the postoperative recovery unit and service at 1, 2, 4, 6, 12 and 24 hours. QoR 40 score and patient satisfaction were evaluated at the postoperative 24th hour. Intraoperative additional fentanyl requirement and postoperative first analgesia request time were recorded.

Results: The groups were similar to each other in terms of demographic data, duration of surgery, consumption of sevoflurane, and peroperative hemodynamic data. Pain scores in the I800 group were significantly lower than in the other groups ($p < 0.001$). The postoperative first analgesia period was significantly longer in the ibuprofen-administered groups compared to the other groups, and the need for additional intraoperative fentanyl dose was significantly lower ($p_1 < 0.001$), ($p_2 < 0.001$). Total opioid consumption was significantly higher in the control group compared to the

other groups ($p < 0.001$). Patient satisfaction was lower in the Control group than in all other groups ($p < 0.001$). The highest patient satisfaction was recorded in the i800 group. There was no positive correlation between fentanyl dose and side effects related to opioids..

Conclusion: In the framework of the multimodal approach in postoperative pain management, it was observed that IV ibuprofen and IV paracetamol administered preemptively in addition to opioids reduced total fentanyl consumption, but only 800 mg ibuprofen reduced pain scores. No significant difference was detected between the two agents in terms of side effects. It was thought that preemptive administration of 800 mg ibuprofen could be used effectively in analgesia management in hysterectomy surgery.

Keywords: Preemptive analgesia, postoperative analgesia, hysterectomy, patient-controlled analgesia, intravenous ibuprofen, paracetamol.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ADH	: Anti Diüretik Hormon
ASA	: American Society of Anesthesiologists
COX 1	: Siklooksijenaz 1
COX 2	: Siklooksijenaz 2
DAB	: Diastolik Arter Basıncı
EKG	: Elektrokardiyografi
Hgb	: Hemoglobin
HT	: Hipertansiyon
Htc	: Hematokrit
IASP	: The International Assosiaciton for the Study of Pain
INR	: International Normalized Ratio
İV	: İntravenöz
KAH	: Kalp Atım Hızı
NSAİ	: Non-steroidal Anti İnflamatuar İlaç
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
PGE 2	: Prostoglandin E 2
PGI 2	: Prostoglandin I 2
POBK	: Postoperatif Bulantı Kusma
SAB	: Sistolik Arter Basıncı
SpO2	: Periferel Oksijen Satürasyonu
VAS:	Visüel Analog Skala

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Sayısal oranlama ölçeği.....	8
Şekil 2.2. VRS: Sozel değerlendirme ölçeği	8
Şekil 2.3. (VAS) Vizüel Analog Skala	9
Şekil 2.4. Farmakolojik ajanların ağrı yollarını etkilediği seviyeler	14
Şekil 2.5. Fentanilin kimyasal yapısı.....	18
Şekil 2.6. İbuprofenin Kimyasal Yapısı	22
Şekil 2.7. Parasetamolün Kimyasal Yapısı.....	23
Şekil 4.1. SAB değerlerinin belirlenen zamana göre değişimi.....	33
Şekil 4.2. DAB değerlerinin zamana göre değişimi	35
Şekil 4.3. OAB değerlerinin zamana göre değişimi	37
Şekil 4.4. KAH değerlerinin zamana göre değişimi	39
Şekil 4.5. SPO ₂ değerlerinin zamana göre değişimi	41
Şekil 4.6. Endtidal CO ₂ değerlerinin zamana göre değişimi	42
Şekil 4.7. Solunum sayılarının zamana göre değişimi.....	43
Şekil 4.8. VAS(İ) skorlarının zamana göre değişimi.....	45
Şekil 4.9. VAS(H) skorlarının zamana göre değişimi	46
Şekil 4.10. Ramsey skorlarının zamana göre değişimi.....	48
Şekil 4.11. Bulantı kusma skorlarının zamana göre değişimi	49
Şekil 4.12. HKA'da bolus sayılarının zamana göre değişimi.....	51
Şekil 4.13. HKA'da fentanil dozunun zamana göre değişimi	52
Şekil 4.14. Postoperatif toplam fentanil dozların zamana göre değişimi	54
Şekil 4.15. Postoperatif ilk anjezi süreleri.....	55
Şekil 4.16. Hasta memnuniyeti.....	55
Şekil 4.17. Fentanil dozu baş dönmesi arasındaki ilişki.....	59
Şekil 4.18. Fentanil dozu baş ağrısı arasındaki ilişki	60
Şekil 4.19. Fentanil dozu ağız kuruluğu arasındaki ilişki.....	61
Şekil 4.20. Fentanil dozu(mcg) ile kaşıntı arasındaki ilişki	62
Şekil 4.21. Fentanil dozu(mcg) ile konstipasyon arasındaki ilişki	63
Şekil 4.22. Fentanil dozu(mcg) ile dispepsi arasındaki ilişki	64

TABLULAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Opioid Reseptörleri ve Klinik Etkileri.....	17
Tablo 2.2. Opioidlerin sınıflandırılması.....	17
Tablo 2.3. NSAİİ'ların kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması	20
Tablo 2.4. NSAİİ'lerin Yaygın ve Ortak Yan Etkileri	21
Tablo 4.1. Demografik veriler, Cerrahi süreler ve Labaratuvar değerleri (Ortalama veya sayı)	31
Tablo 4.2. Gruplara ait SAB değerleri	32
Tablo 4.3. Gruplara ait DAB değerleri.....	34
Tablo 4.4. Gruplara ait OAB değerleri.....	36
Tablo 4.5. Gruplara ait KAH değerleri	38
Tablo 4.6. Gruplara ait SPO ₂ değerleri	40
Tablo 4.7. Gruplara ait Endtidal CO ₂ değerleri.....	41
Tablo 4.8. Solunum sayısı ile gruplar arası karşılaştırma	43
Tablo 4.9. Gruplara ait VAS(İ) skorları ve zamana göre değişimi	44
Tablo 4.10. Gruplara ait VAS(H) skorları ve zamana göre değişimi.....	46
Tablo 4.11. Ramsey skorlarının gruplar arası karşılaştırması.....	47
Tablo 4.12. Bulantı Kusma Skoru gruplar arası karşılaştırma	49
Tablo 4.13. HKA'da gruplara ait bolus sayıları.....	50
Tablo 4.14. HKA'da fentanil dozu gruplar arası karşılaştırma	52
Tablo 4.15. Postoperatif toplam fentanil dozu gruplar arası karşılaştırma	53
Tablo 4.16. Postoperatif ilk analjezi süresi	54
Tablo 4.17. Hasta memnuniyetinin değerlendirilmesindeki ek ölçekler.....	55
Tablo 4.18. Apfel skoru ve toplam antiemetik uygulama arasındaki ilişki	56
Tablo 4.19. Apfel Skoru ve Bulantı Kusma Skoru arasındaki korelasyon (Spearman Korelasyonu)	57
Tablo 4.20. Fentanil dozu ile Bulantı-Kusma Skoru arasındaki korelasyon.....	57
Tablo 4.21. Antiemetik uygulamanın gruplararası karşılaştırma.....	58
Tablo 4.22. Fentanil dozu(mcg) ile baş dönmesi arasındaki ilişki.....	59
Tablo 4.23. Fentanil dozu baş ağrısı arasındaki ilişki	60
Tablo 4.24. Fentanil dozu ağız kuruluğu arasındaki ilişki	61

Tablo 4.25. Fentanil dozu(mcg) ile kaşıntı arasındaki ilişki	62
Tablo 4.26. Fentanil dozu(mcg) ile konstipasyon arasındaki ilişki	63
Tablo 4.27. Fentanil dozu(mcg) ile dispepsi arasındaki ilişki	64



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Postoperatif ağrı, cerrahi travmaya sekonder inflamatuvar sürecin eşlik ettiği otonomik, psikolojik ve davranışsal cevaplarla bağlantılı, doku iyileşmesi ile azalan sensoryal, emosyonel, hoş olmayan akut bir histir. Etkin bir postoperatif ağrı kontrolü ile rahat nefes alamama, kardiyovasküler sistemde artan iş yükü, mobilizasyonun gecikmesine bağlı tromboembolik olaylar ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile artan stres yanıtına bağlı komplikasyonlar azaltılabilir, ameliyat sonrası bakım iyileştirilebilir (1).

Postoperatif ağrı tedavisiyle amaçlanan etkin analjeziyi sağlamaktır. Postoperatif ağrı yönetimi ile alakalı spesifik beklentileri içeren standartlar ağrı tedavisindeki gelişmelere paralel olarak gelişmeye devam etmektedir. Tüm tedavilerde olduğu gibi postoperatif analjeziye yaklaşımda seçilen metod ve ilaçlar da minimum yan etki ile en yüksek yarar sağlanmasını hedefler (2).

Cerrahi travma öncesinde analjezik uygulanması spinal kordda posttravmatik sensitizasyon ve hiperanaljeziyi azaltabildiği laboratuvar ve klinik çalışmalarda gözlenmiştir (3). Ağrılı bir uyarın sonrasında analjezik tedaviye başlanmasıyla, periferik hipersensitivite ve merkezi hipereksitabilite gelişebileceğinden, postoperatif ağrı tedavisinde zorluklar yaşanabilmektedir (4).

Preemptif analjezi, postoperatif ağrıda rol oynayan santral hipersensitivite gelişimini önlenmeye yönelik tedavidir. Preemptif analjezi ile santral sensitizasyon engellenebilir ve böylece santral sinir sisteminde meydana gelen ağrı hafızası baskılanabilir. Bu nedenle, bu yöntem sadece ameliyat sonrası ağrının yoğunluğunu ve süresini azaltmakla kalmaz, aynı zamanda başlangıcını da geciktirebilir. İyi bir preemptif analjezi, postoperatif iyileşme sürecini hızlandırır, morbidite ve mortalite insidansını azaltır (5).

Parasetamol (asetaminofen) multimodal analjezi rejimlerinin önemli bir bileşenidir ve genellikle olumlu bir yan etki profili ile ameliyat sonrası analjezik tedavide güvenilir ve etkin bir ilaç olarak kabul edilmektedir (6).

İbuprofen, diğer NSAID'ler gibi antiinflamatuvar, antipiretik ve analjezik etkilere sahip bir propiyonik asit türevidir. Oral form uzun süredir güvenle kullanılmaktadır ve

en yaygın kullanılan NSAID'lerden biridir. İbuprofen'in intravenöz (IV) formu 2009 yılından beri ABD'de hafif ve orta şiddette ağrıların tedavisinde ve şiddetli ağrıların opioidlerle kombinasyon halinde tedavisinde kullanılmaktadır. IV ibuprofen ile ilgili henüz yeterli çalışma olmamasına rağmen, postoperatif ağrı tedavisinde kullanılabildiği gösterilmiştir (7).

İnsizyonel ve inflamatuvar yaralanmaların neden olduğu merkezi sensitizasyon ile şiddetlenen postoperatif ağrı kontrolünün preoperatif dönemden itibaren başlaması gerektiği önerisi “preemptif analjezi” kavramını güncel halde tutmaktadır (8).

Bu çalışmanın amacı, Total Abdominal Histerektomi Cerrahisinde Tek Doz Preemptif İntravenöz İbuprofenin ve Parasetamolün Postoperatif Ağrı Skorları ve Opioid Tüketimine Etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Histerektomi

Histerektomi, jinekoloji pratiğinde en sık jinekolojik prosedürlerden biridir. Birçok tıbbi durumun tedavisi için kullanılan histerektomi, rahmin rahmin dış duvarı ile birlikte cerrahi olarak alınması işlemidir (9).

Temelde histerektomi laparoskopik, vajinal ve abdominal olmak üzere 3 farklı cerrahi yöntemle yapılabilir. Histerektomi tekniği, uygulanma şekline (abdominal, vajinal, laparoskopik) veya tamamının alınıp alınmadığına göre isimlendirilir. Tamamen alınmasına total, supraservikal kısmının alınmasına subtotal histerektomi denir. Ooferektomi ise, overlerin de cerrahi ile çıkartılması anlamına gelir (10).

Dünya'da en çok abdominal histerektomi cerrahi yöntem olarak tercih edilmektedir ancak erken mobilizasyon, düşük maliyet, kısa yatış süresi, komplikasyon oranının azlığı ve yara iyileşmesinin daha hızlı olması gibi avantajları göz önünde bulundurarak Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği uygun şartların varlığında vajinal histerektominin yöntem olarak uygulanmasını önermektedir ancak yine de çalışmalar 3 histerektomiden 2'sinin hala abdominal olarak yapıldığını göstermektedir (11).

Histerektominin hem benign hem de malign etiyoloji içeren çeşitli endikasyonları vardır. Genellikle iyi huylu jinekolojik durumlar için premenopozal dönemde yapılmaktayken az bir kısmı da malign endikasyonlar (%10) nedeniyle yapılmaktadır (12).

Histerektomiye sekonder enfeksiyon, tromboembolizm, kanama, genitoüriner ve GİS yaralanmaları sık görülen komplikasyonlardır. Komplikasyon insidansının artmasında komorbiditeler, ileri yaş ve malign etyoloji etkilidir. Histerektominin mortalite oranı ise %1-2 dir (13).

2.2. Ağrı

Ağrı, tıbbi bakım ararken insanların yaptığı en yaygın şikayet olup Fransızca peine'den (acı, ıstırap), Latince poena'dan (ceza, intikam) sözcüğünden köken almaktadır.

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği'nin (*The International Association for the Study of Pain-IASP*) tanımına göre ağrı; gerçek veya olası doku hasarı ile ilişkili veya buna benzer nahoş duyuşsal ve emosyonel bir deneyimdir. Bu tanımlamaya göre sadece sensoryal deneyim olmadığı, ağrının duygusal ve kognitif yanıtlarla da ilişkili olduğu kabul edilmiştir. Bu sebeple ağrı sınıflaması oldukça karmaşık, tedavisi ise zordur. Ağrıya yaklaşımda ağrıya yönelik hastanın ifade ettiği tüm detayları değerlendirmek gerekir (14).

2.2.1. Ağrının Sınıflandırılması

Son yıllarda birçok alanda klinik tanıları önemli ölçüde ilerlemiş olsa da, gelişmiş tanı teknolojilerinin yardımına rağmen, ağrı bozukluklarının sınıflandırılması ile ilgili gelişmeler sınırlı kalmıştır.

Mevcut ağrı sınıflandırma sistemleri ideal sınıflandırma sistemlerinin özelliklerinden birkaçını karşılamaktadır. Mevcut en kapsamlı ağrı sınıflandırma sistemi, IASP tarafından yayınlanmıştır (15).

Ağrı sınıflaması tedavisinin düzenlenmesinde önemli hususlardan birisidir ve yaygın olarak şöyle yapılmaktadır (16).

1. Başlangıç süresine göre

- Akut ve kronik ağrı

2. Kaynaklanan bölgeye göre

- Somatik, visseral ve sempatik ağrı

3. Nöro-fizyolojik mekanizmaya göre

- Nosiseptif, nöropatik, reaktif, psikosomatik ve deaferantasyon ağrısı

Başlangıç Süresine Göre Sınıflama

a. Akut ağrı:

Akut ağrı, patolojik hale gelebilen, ani başlangıçlı, zamanla sınırlı, potansiyel veya gerçek doku yaralanmasını önlemek için davranışları motive eden zararlı uyaranlara verilen fizyolojik yanıt ve deneyimdir.

Başlangıç, lokalizasyon ve şiddet açısından tetikleyici lezyonla yakın münasebet olan ağrı tipidir. Doku hasarıyla tetiklenen ağrı, yara iyileşmesiyle azalarak zaman içinde yok olur. Akut ağrı, altı aydan kısa süreli kabul edilir (17).

b. Kronik ağrı:

Adlandırmasından da anlaşılacağı gibi, kronik ağrı geleneksel olarak ağrı süresi ile tanımlanmıştır ancak küresel bir sağlık sorunu olan kronik ağrı çok boyutlu doğası gereği yalnızca ağrı süresine dayalı tanımlamalara sığmamaktadır(15).

Özetle doku hasarı sonrasında oluşup, aylarca sürebilen; yer, zaman ve lokalizasyonu ile alakalı net yanıtlar verilemeyen, tetikleyen hastalık veya doku hasarı iyileşmiş olmasına rağmen devam eden ağrı tipidir.

Kronik ağrı sebepleri arasında posttravmatik nöron hasarı, otoimmün, dejeneratif hastalıklar, malignensi veya psikolojik kaynaklı faktörler sayılabilmekte olup şiddeti, kişisel ve çevresel etkenlerle değişebilir (18).

Kaynaklanan Bölgeye Göre Sınıflaması

a. Somatik Ağrı: Ani başlangıçlı ve keskin olup somatik sinirlerden kaynaklanmaktadır. İyi lokalize edilir. Yüzeysel ve derin olarak 2 sınıfa ayrılır. Yüzeysel somatik ağrı; cilt, cilt altı dokular ve mukozal membranlardan köken alan nosiseptif ağrılardır. Derin somatik ağrı; kas, tendon, eklem ve/veya kemiklerden kaynaklanır.

b. Visseral Ağrı: Yavaş başlangıçlı, sızlama tarzında ve künt karakterdedir. İç organlardan kaynaklanıp lokalizasyon tarifi kolay değildir, yansıyan ağrı olarak da kendini gösterebilir.

c. Sempatik Ağrı: Genelde yanma şeklinde tarif edilen sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile oluşan bir ağrı çeşitidir. Ağrının olduğu alanda solukluk ve trofik değişiklikler gözlemlenebilir (18).

Nöro-fizyolojik Mekanizmaya Göre Sınıflama

a. Nosiseptif Ağrı:

Nosiseptörler, tüm cilt ve cilt altı dokularda yayılan, yapı olarak çıplak sinir uçlarıdır. Doku hasarıyla ağrının algılanma süresine kadar gerçekleşen elektrokimyasal olaylar serisi nosisepsiyon olarak adlandırılır. Nöropatik ağrıların aksine normal işleyen

bir somatosensoriyel sinir sistemi ile ortaya çıkan ağrıyı tanımlamak için kullanılır. Cerrahi sonrası oluşan ağrı tipik bir nosiseptif ağrı örneğidir.

b. Nöropatik Ağrı:

Somatosensoriyel sinir sisteminin bir lezyonu veya hastalığından kaynaklanan ağrı. Nöropatik ağrı, yerleşik nörolojik tanı kriterlerini karşılayan gösterilebilir bir lezyon veya hastalık gerektiren klinik bir tanımdır. Nosiseptif ağrıyla arasındaki fark, nosiseptif uyarının devamlı olmamasıdır. Spinal kord travması, diyabetik nöropati ve multipl sklerozis gibi patolojilere bağlı yapısal değişikliklerin oluşturduğu ağrılar nöropatik ağrıya örnek verilebilir.

c. Deafferantasyon Ağrı:

Periferik ve santral sinir sistemi yaralanmalarıyla somatosensoriyel uyarının afferent sinir sinyallerinin kesilmesi ile izah edilir. Genel olarak yanıcı karakterde olup travmatik parapleji ve fantom ağrılar örnek olarak söylenebilir.

d. Reaktif Ağrı:

Nosiseptörlerin, motor veya sempatik girdilerin refleks aktivasyonu ile uyarılmasıyla ortaya çıkan ağrıya reaktif ağrı denir. Refleks sempatik distrofi, miyofasyal ağrı sendromu bu tipteki ağrılara örnektir.

e. Psikosomatik Ağrı:

Ağırlıklı olarak psikolojik faktörler tarafından sürdürüldüğüne inanılan ağrıyı tanımlamak için kullanılır. Doku hassasiyetinin zayıf olduğu ağrı şeklindedir. "Psikojenik ağrı" olarak da adlandırılan bu ağrı çeşidi depresyon veya anksiyete gibi klinik durumlarda nörofizyolojik hassasiyetin artmasıyla ağrının abartılı bir şekilde algılandığı bir durumu ifade eder (14,19).

2.2.2. Ağrılı Hastanın Değerlendirilmesi

Ağrı, fizyolojik belirteçler veya biyoanalizlerle tam olarak ölçülemeyen bir deneyimdir. Ağrı, tanımı gereği özel ve öznel bir deneyim olsa da, tezahürleri genellikle başkaları tarafından görülür. Acı çeken insanlar rahatsızlıklarını seslendirmeler, yüz ifadeleri, vücut duruşları ve hareketlerle iletebilirler. Ağrı duyarlılığındaki bireysel farklılıklar uzun süredir zorlayıcı bir klinik problem olarak kalmıştır. Ağrı değerlendirilmesi, hasta demografisi (kültür, cinsiyet) veya yüz ifadesi ipuçları açısından

bireyler arasında farklılık gösterebilir. Özel popülasyonlarda sınırlı bilişsel fonksiyonlar ve dil problemleri ağrı ölçümlerini etkileyebilir.

Ağrı değerlendirmesi, ağrı yönetim sürecinde kritik bir adımdır. Herhangi bir ağrı çalışması, en az bir öz-bildirim ölçüsü içermelidir veya çok boyutlu bir ağrı ölçüsü kullanmak genellikle faydalıdır (20).

2.2.3. Ağrının ölçülmesi

Mevcut durumda elimizde uluslararası standart bir yaklaşım olmamakla birlikte ağrı değerlendirmesi tıbbi öykü ile başlar. Eşlik eden komorbiditelerin varlığı, ilaç kullanım öyküsü, ilaç allerjisi veya intolerans varlığı, kronik ağrı öyküsü, madde bağımlılığı, daha önce uygulanan postoperatif ağrı tedavileri ve yanıtlarının belirlenmesi gibi detaylı öykü alınmalıdır. Ağrı, birbiriyle ilişkili ancak ayrı ayrı değerlendirilebilen duyuşsal ve duygusal bileşenleri içeren çok boyutlu bir deneyimdir. Ağrının değerlendirilmesi, geçerli ve güvenilir ölçüm araçları ve iletişim kurma becerisi gerektirir. Ancak, bu temel gereksinimler karşılandığında bile, ek zorluklar vardır. Ağrının ölçülmesini amaçlayan çeşitli yöntemler bulunmuştur. Temelde iki ayrı sınıf içinde incelenir (21).

Tip 1 ölçümler: Objektif izleme dayanan ölçüm yöntemleridir.

1. Fizyolojik Yöntemler

- Plazma katekolamin ve kortizol düzeyi ölçümü
- Kardiyovasküler parametrelerdeki değişimin ölçümü
- Solunum parametrelerinin değerlendirilmesi

2. Nörofarmakolojik Yöntemler

- Plazma Beta-Endorfin düzey ölçümü
- Vücut ısı değişiminin ölçümü

3. Nörolojik Yöntemler

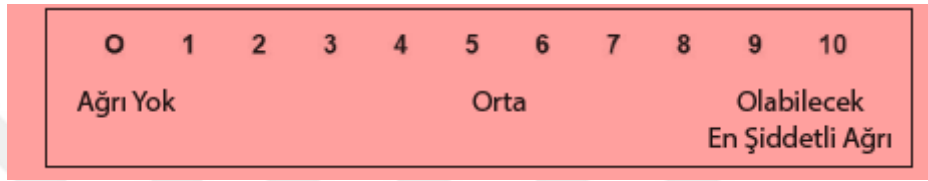
- Nöron ileti hızının ölçümü
- Uyarılmış potansiyellerin ölçümü
- Pozitron Emisyon Tomografisi değerlendirilmesi (22)

Tip II Ölçümler: Subjektif olarak ağrı şiddetini ölçen yöntemlerdir, hasta geri bildirimine dayanan bu yöntemde hissedilen ağrının değerlendirilmesi istenir.

1. Tek boyutlu yöntemler;

- Sayısal oranlama skalası (NRS)
- Verbal Rating Skala (VRS)
- Vizüel Analog Skala (VAS)

Sayısal Skalada; Sayı saymasını bilen ve numaralarla ağrının şiddetini tarif edebilen kişilerde kullanılabilir.



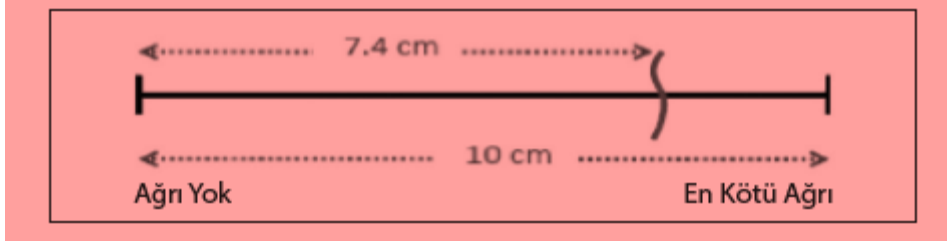
Şekil 2.1. Sayısal oranlama ölçeği (23)

Verbal Rating Skala; Şiddetinin giderek arttığı ağrıya karşılık gelen basit tanımlayıcı sözcüklerden oluşur. Tanımlayıcı sözcükler için; hafif, rahatsız edici, korkunç, çok şiddetli gibi kelimeler kullanılır. Hastalardan ağrılarını en iyi karakterize eden ifadeyi seçmeleri istenir. Her ifadeye derecesine göre 0-4 arasında bir sayı atanarak puanlanır.

Yok	0
Hafif	1
Orta	2
Şiddetli	3
Çok şiddetli	4

Şekil 2.2. VRS: Sozel değerlendirme ölçeği (24)

Vizüel Analog Skala; 10 cm'lik bir cetvel üzerinde, bir ucu ağrısız seviyeyi, diğer ucu dayanılmaz ağrı şiddetini temsil eden skaladan hastanın hissettiği ağrıya karşılık gelen bir noktaya işaret koyması istenir. Çizgi yatay veya dikey yönde gösterilebilir, ancak genellikle yatay bir çizgi tercih edilir.



Şekil 2.3. (VAS) Vizüel Analog Skala (25)

2. Çok Boyutlu Yöntemler;

Sadece ağrı şiddetini değil ağrı karakterini ve ağrının hasta üzerindeki etkilerini de değerlendirir. Kronik ağrılı hastalar için uygun yöntemlerdir.

- McGill Ağrı Anketi
- Kısa biçimli McGill Ağrı Anketi
- West Haven Yale Çok Boyutlu Ağrı Envanteri
- Ağrı günlüğü

Bütün bu yöntemlerin üzerinde subjektif bir durum olan ağrıda kişinin beyanının esas olduğu gerçeği unutulmamalıdır (21).

2.3. Postoperatif Ağrı

Her yıl dünya çapında 300 milyondan fazla ameliyat gerçekleştirilmektedir. Bunlar, kısa cerrahi prosedürlere kadar kritik hastalarda çok saatlik operasyonlara kadar uzanır. Postoperatif ağrı, cerrahinin en rahatsız edici yönlerinden biridir. Postoperatif ağrı tedavisinin temel ilkesi, ağrının giderilmesinin temel bir insan hakkı olduğu ve kendi içinde iyileşmeyi ve iyileşmeyi destekleyen ulaşılabilir bir son nokta olduğu fikri üzerine kuruludur (26).

Ameliyat sonrası ağrı, öncelikle ameliyatla ilişkili doku yaralanmasının neden olduğu akut ağrı olarak tanımlanır. Ameliyat ve eşlik eden travma kendi başlarına akut ağrıya sonuçlansa da, ameliyat sonrası ağrının tek nedeni bunlar olmayabilir; hastanın pozisyonu veya uzun süreli hareketsizlikten kaynaklanan basınç etkilerinden de ciddi ağrı kaynaklanabilir.

Ayrıca, birçok hasta, yaşadıkları postoperatif ağrının yoğunluğuna önemli ölçüde katkıda bulunabilen, dejeneratif hastalıklar veya malignite gibi komorbidite nedeniyle kronik ağrı çekebilir.

Ağrının doku hasarına işaret eden bir uyarı olması ve iyileşme sürecine olumlu katkıları olabilmesine rağmen, ağrı ilişkili stres yanıtın fizyoloji üzerine olumsuz etkileri olabilmektedir. Postoperatif akut ağrının yeterli tedavi edilmemesi solunum hareketlerini baskılar, hastalar öksürükten kaçınır bu da sekresyonların birikmesiyle atelektazi ve pulmoner komplikasyonların görülme sıklığını artırır. Ağrı sempatik aktivite artışı ile miyokardiyal oksijen ihtiyacını ve periferik vasküler rezistansı artırarak kardiyak iş yükünü artırır; aritmi, hipertansiyon ve miyokard iskemisini tetikleyebilir. Hareket kısıtlanması, alt ekstremitelerde DVT riskini artırır. Artan sempatik aktivite barsak motilite ve splanknik kan akışını azaltır. Bütün bu sonuçlar hastaların taburculuk sürelerini, yoğun bakım ihtiyaçlarını artırır ve yaşam kalitelerinin bozulmasına sebep olur (27).

Postoperatif yetersiz analjezi yönetimi kronik ağrı gelişimine zemin hazırlar. Bu ilişkinin nedenselliği belirsiz olsa da, kanıtlar akut postoperatif ağrıdan kronik ağrıya geçişin sanıldandan daha erken gerçekleştiğini gösteriyor. Ameliyattan sonra kronik ağrı insidansı, cerrahi prosedürün yerine göre önemli ölçüde değişmekle beraber raporların çoğu, hastaların ameliyattan 1 yıl sonra en az %10'unda ağrı insidansını desteklemektedir. Ekstremitte amputasyonu (%83'e kadar), torakotomi (%67'ye kadar), sternotomi (%27'ye kadar), meme cerrahisi (%57'ye kadar) ve safra kesesi ameliyatı (%56'ya kadar) gibi belirli prosedürlerden sonra kronik ağrı nispeten yaygındır.

Etkin bir postoperatif ağrı kontrolü ile rahat nefes alamama, kardiyovasküler sistemde artan iş yükü, mobilizasyonun gecikmesine bağlı tromboembolik olaylar, infeksiyonlar, bulantı, kusma, üriner retansiyon, ileus gibi komplikasyonlar azaltılabilir, ameliyat sonrası bakım iyileştirilebilir (28).

2.3.1. Postoperatif Ağrının Patofizyolojisi ve Olumsuz Etkileri

Cerrahi kesi sempatik aktivasyon ile genel ve lokal inflamatuvar olayları tetikleyen bir uyarıdır. İnflamasyon bölgesel nosiseptörleri uyararak impulsların medulla spinalisin dorsal boynuzuna iletilmesine ve burdaki modülasyon sonrasında serebral kortekse iletilmesini sağlar. Kısa süreli nosiseptif uyarı, ağrıyla orantılı yanıtlar oluşturur. Ancak ileri doku hasarıyla beraber tekrarlayan yoğun uyarılar periferik ve merkezi ağrı yollarında modülasyonlara neden olur. Neticede hem periferik hem de santral sensitizasyon gelişir ve ağrının olduğundan daha şiddetli algılanmasında artış gözlenir. Bu durum kronik postoperatif ağrı sendromuna zemin hazırlar.

Cerrahi travmaya bağlı refleks yanıtlar; segmental, suprasegmental ve kortikal yanıtlar olmak üzere 3 grupta incelenir. Spinal segmental refleks yanıtlar; çizgili kas spazmıyla O₂ tüketimini arttırarak laktat birikimine, katekolamin artışı ile kardiyak debi ve hızında artış ile miyokardiyal O₂ ihtiyacında artışa neden olur. Suprasegmental refleks yanıtı bağlı hipotalamik stimölasyon ise metabolik hızı arttırarak oksijen tüketimini hızlandırır. Kortikal yanıtların da anksiyete, huzursuzluk ve emosyonel stresi içeren sonuçları olmaktadır (29).

2.3.2. Postoperatif Ağrı Tedavisinde Amaç

Yetersiz bir şekilde yönetilen akut postoperatif ağrının, hem fizyolojik hem de psikolojik işlevler üzerinde olumsuz etkileri vardır. Ameliyat sonrası ağrı, şaşırtıcı bir oranda yetersiz şekilde yönetilmeye devam etmektedir. Bu durum olumsuz klinik ve ekonomik sonuçlarla ilişkilendirilmektedir. Kötü kontrol edilen akut postoperatif ağrı, artan morbidite, fonksiyonel ve yaşam kalitesinde bozulma, gecikmiş iyileşme süresi, uzamış opioid kullanım süresi ve daha yüksek sağlık bakım maliyetleri ile ilişkilidir. Ayrıca ameliyat sırasında veya sonrasında akut ağrının varlığı ve şiddeti kronik ağrı gelişiminin habercisidir. İnatçı ağrıya ilerlemeyi önlemek için perioperatif dönemde daha etkili analjezik/anestezik önlemlere ihtiyaç vardır.

Geleneksel opioidler, akut postoperatif ağrının yönetimi için bakım standardı olmaya devam etmektedir; bununla birlikte, opioidle ilişkili yan etki riski, analjezi için optimal dozu sınırlayabilir ve bu da kötü kontrol edilen akut postoperatif ağrıya yol açar. Klinik bulgular tutarsız olsa da, lokal anestezikler ve nonopioid analjeziklerle ilgili çalışmalar faydalı olacağını önermiştir.

Ağrının giderilmesinde optimum başarıya ulaşmak için prospektif ve önceden tasarlanmış, hastaya uyarlanmış bir planlanma gerekmektedir. Şu anda, perioperatif dönemi kapsayan, postoperatif ağrıyı azaltmaya ve analjezik tüketimini en aza indirmeye yardımcı olabilecek birkaç strateji vardır (30).

Preemptif analjezi; Cerrahi prosedürlerden kaynaklanan ağrı, doku yaralanmasının neticesinde ortaya çıkarak fiziksel, kognisyonel ve emosyonel rahatsızlıklara neden olabilir. Hemen hemen bir asır önce, araştırmacılar intraoperatif doku travması ile akut ağrının şiddetlenmesi ve kronik postoperatif ağrı arasındaki olası ilişkiyi tanımladılar, şimdi merkezi sensitizasyon olarak anılmaktadır. Santral sensitizasyonu indükleyen cerrahi, insizyonel ve inflamasyon fazına sahiptir, ikincisi

hasarlı dokuya bir reaksiyondur. Bu nedenle, preemptif analjezi ile sağlanan antinosiseptif korumanın etkili olabilmesi için enflamatuar fazı kapsayacak şekilde postoperatif döneme kadar uzanması gerektiği öne sürülmüştür. Önleyici bir etki için bireysel analjezik müdahalelerin etkinliğindeki farklılıklar, afferent blokajın yeterlilik derecesine, ağrının doğasına ve enflamatuar bileşenine bağlı olabilir. Analjezik müdahale yeterli değilse preemptif analjezi etkili olamaz. Preemptif analjezi kavramı postoperatif ağrı tedavi stratejilerini anlamada önemli bir kavramdır. Preemptif analjezi, cerrahi insizyondan sonra değil, preoperatif olarak uygulanan analjezi ile postoperatif ağrı kontrolüne, merkezi sensitizasyon engellenmesine ve kronik nöropatik ağrının önlenmesine odaklanır. Ayrıca, preemptif analjezinin süresini postoperatif döneme kadar uzatırsa, ağrı aşırı duyarlılığının önlenmesinin daha da belirgin olabileceği öne sürülmüştür. Akut postoperatif ağrı için, inflamatuvar mediyatörler ve nosiseptif girdi, postoperatif dönemde iyi bir şekilde inhibe edilmelidir. Tedavi çok erken sonlandırılırsa merkezi sensitizasyon önlenemeyebilir. İnsanlarda birkaç preemptif analjezi rejimi denenmiştir. Bunlar intravenöz opioid dozlarını, periferik sinir bloklarını, cerrahi bölgenin lokal infiltrasyonunu, opioidlerin ve lokal anesteziğin epidural uygulamasını ve multimodal kombinasyonları içerir. Sistemik olarak verilen nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar ve NMDA reseptör antagonistleri ile tedavi de preemptif olarak denenmiştir. (31).

Multimodal analjezi (MMA); Farklı ağrı mekanizmalarını hedef alıp aditif ve sinerjistik etkileşimler sağlayarak analjezi düzeyini artıran ve tedaviden kaynaklanan yan etkileri azaltan iki veya daha fazla ilaç ve/veya tekniğin kullanılmasından oluşur. İdeal olarak, bir MMA ajanının kümülatif yan etkiler olmaksızın diğer ağrı kesici ilaç sınıfları ile sinerjistik veya aditif bir analjezik etkiye sahip olması gerekir; analjeziyi kaybetmeden ve yan etkileri arttırmadan her ilacın mümkün olan en düşük dozunun kullanılmasını sağlamalıdır (32).

Profilaktik analjezi; postoperatif ağrıyı azaltmak ve analjezik tüketimini azaltmak için tüm perioperatif çabaları kapsadığı için artık daha uygun bir terim olarak kabul edilmektedir. Bu tedavi preoperatif dönem de dahil olmak üzere perioperatif dönemde herhangi bir zamanda nonsteroid antiinflamatuar ilaçların (NSAİD), lokal anesteziğin ve opioidlerin uygulanarak postoperatif dönemde ağrının mümkün olduğunca geciktirilip ve opioid kullanımını azaltılmayı hedefleyen bir planlamadır (33).

2.3.3. Postoperatif Ağrıda Tedaviler

Fizyolojik bir savunma mekanizması olan ağrı yetersiz, yanlış ya da geç yönetilirse insan hayatını tehdit eden bir patolojiye evrilmektedir. Postoperatif ağrı kontrolü mortalite ve morbiditeyi azaltmak, hasta konforunu arttırmak açısından tıbbi uygulamaların başında gelir. Postoperatif ağrının tespiti ve giderilmesinde standart bir tedavi yöntemi yoktur. Cerrahinin tipine, süresine, hastanın yaş ve klinik özelliklerine göre özel bir tedavi planı oluşturmak gerekir. Hastalığın ve ağrının şiddeti, hastanın psikolojik durumu ve bunlarla ilişkili olarak da ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri değerlendirilmelidir.

Ağrı yönetimi için multimodal yöntemler önerilir. Analjezik ajanların yanında psikolojik stratejilerin de ağrıya etkili olduğu gösterilmiştir. Hastalar ile iletişim kurulması, gevşeme teknikleri ve müzik terapisinin ağrı üzerine olumlu tamamlayıcı etkileri gösterilmiştir. Ancak ilaç dışı girişimlerin etkinliği hakkında yapılan çalışmaların sayısı azdır(34).

Postoperatif ağrıyı tedavi etmede çeşitli ilaçlar ve teknikler kullanılmaktadır. Bunlar opioid ve/veya nonopioid analjezikler ve bölgesel anestezide kullanılan lokal anestezikler, rejyonel veya nöroaksiyel bloklardır. Özetle şu şekilde sınıflandırılır.

1. Opioid Analjezik Uygulaması

İntravenöz (aralıklı bolus veya devamlı infüzyon), intramüsküler, oral, HKA, rektal, subkutan, transdermal, intranazal, epidural (intermittan bolus, sürekli infüzyon), dilaltı

2. Opioid Olmayan Analjezikler

NSAİİ (deksketoprofen, ibuprofen, lornoksikam vb.), asetaminofen, metamizol

3. Bölgesel Yöntemler

İntratekal, epidural veya rejyonel sinir bloğu, gövde bloğu, eklem içi yada yara yeri infiltrasyonu.

4. Adjuvan analjezik uygulaması

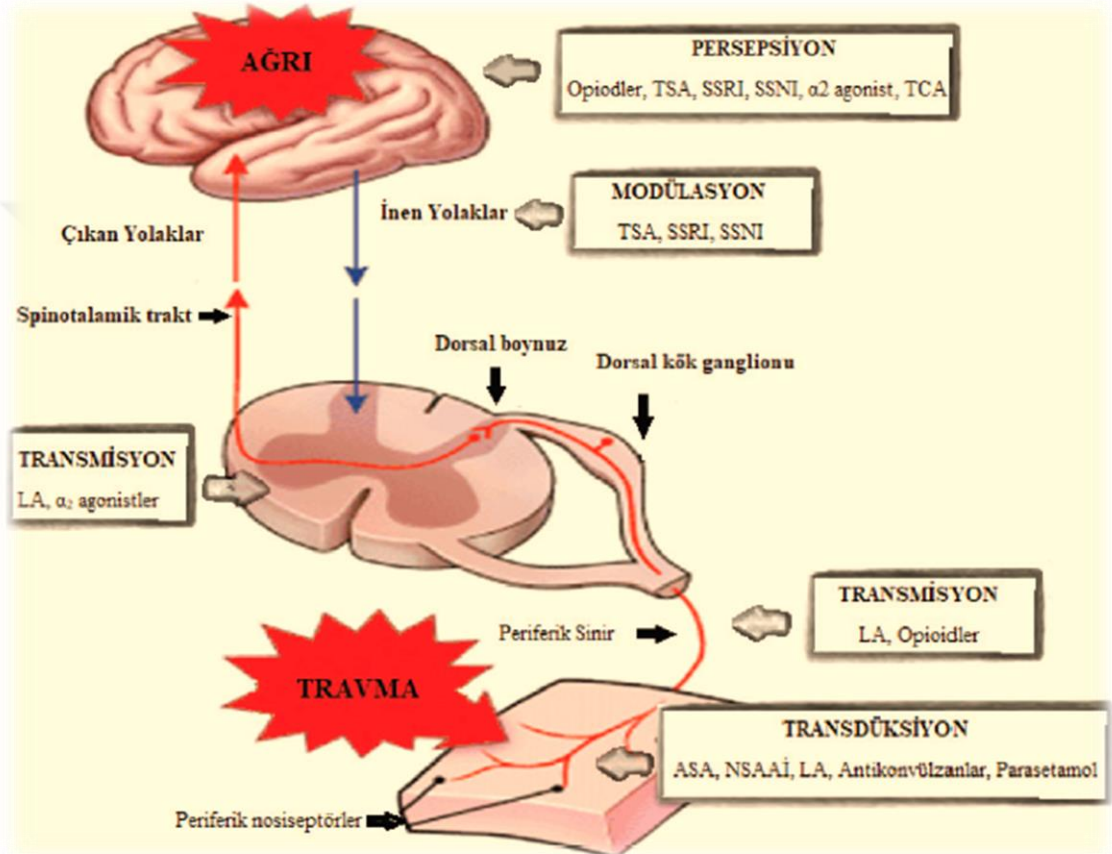
Gabapentin, Klonidin, Neostigmin, Ketamin, Magnezyum sülfat

5. İlaç Dışı Yöntemler

Kriyoanaljezi, akupunktur ve Transkütan Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS),

6. Psikolojik yöntemler

Hastalar ile iletişim kurulması, gevşeme teknikleri, müzik terapisi (35)



Şekil 2.4. Farmakolojik ajanların ağrı yollarını etkilediği seviyeler (36).

2.4. Opioid Analjezikler

Opioid ilaçlar klinik pratikte en sık kullanılan analjezikler arasındadır. Orta ile şiddetli postoperatif ağrı tedavisinin temel ilaçları olmaya devam etmektedir. Opioid terimi, Papaver somniferum (afyon, haşhaş) reçinesinden elde edilen afyonda bulunan maddelere kimyasal olarak benzeyen bileşiklerin genel adıdır.

Anestezistin birincil rolü ağrı yönetimidir ve bu amaca ulaşmak için uzmanlığın başlangıcından beri opioid analjezikleri yaygın olarak kullanır. Opioidler, morfin, kodein, tebain ve sayısız yarı sentetik türevler gibi doğal bitkisel alkaloidler olup bir

opiyatın fonksiyonel ve farmakolojik özelliklerine sahip herhangi bir türevidir. Yeni opioidlerin geliştirilmesine rağmen, morfin, diğer tüm opioidlerin karşılaştırıldığı “altın standart” olmaya devam etmektedir. Opioidler santral etkili analjeziklerdir, etkilerini spesifik reseptörlerine bağlanarak gösterirler (37).

2.4.1. Opioidlerin Sistemik Etki Mekanizmaları

Opiyatların sistemik uygulamadan sonraki analjezik etkilerinden anlaşılıyor ki beyin, omurilik ve periferik etkileri mevcuttur. Opioidler endojen opioid sisteminin reseptörlerini aktive ederek etkinlik gösterirler. Reseptörlerine bağlı olarak, ilişkili oldukları organ sistemleriyle uyumlu etkiler üretirler. Opioidlerin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri mü(μ) reseptörlerine bağlanmalarından kaynaklanmaktadır. Analjezik doz aralığında uygulandığı zaman bilinç kaybı oluşturmazlar.

Solunum sistemi: Doza bağımlı olarak μ ve δ reseptörleri aracılığıyla opioidlerin solunum ritmi üzerine doğrudan baskılayıcı bir tesiri vardır. Artmış CO₂'ye karşı solunum güdüsünü baskılamaları da da solunum depresyonuma katkıda bulunur. Göğüs duvarı rijiditesiyle de solunum mekaniklerini bozabilmektedirler.

Kardiyovasküler sistem: Opioidler, terapötik dozlarda kullanıldığında hemodinamide ciddi değişikliklere neden olmazlarsa da periferik vazodilatasyon ile sistemik vasküler direnci azaltabilirler.

Gastrointestinal sistem: Opioidler alan hastaların %40 ilâ %95'inde barsak motilitesinde yavaşlama ve salgılarında azalma gözlenir. Bu nedenle gastrik boşalma süresini uzatarak ve gaströzofageal reflü olasılığını artırır. Bağırsak içeriğinin geçiş hızının ve salgılarının azalması, artmış su emilimine ve kabızlığa yol açar. Morfin oddi sfinkterini kasarak koledok kanalındaki basıncı on beş dakika içinde on kat arttırabilir. Kemoreseptör triger zon üzerindeki direkt uyarıcı etkisi bulantı ve kusmaya neden olur.

Termoregülasyon: Opioidler hipotalamik ısı dengesini, vücut sıcaklığını hafifçe düşürecek şekilde aşağı çeker. Alfentanil ve meperidin gibi santral etkili μ reseptör agonistleri titremeyi başlatacak vücut ısısının eşik değerini düşürür.

Nöroendokrin sistem: Opioidlerin orta-yüksek dozları EEG'de yavaşlama oluştururlar ancak yenidoğan döneminde nadir de olsa morfinin nöbet eşiğini düşürdüğü gözlenmiştir. Opioidler çok sayıda hipotalamik-hipofizer-adrenal eksen hormonunun

salınımını bloke ederler. Uzun süreli kullanımların hipogonadotropik hipogonadizm gibi sonuçları olabilir.

Kappa(κ) reseptör agonistleri ADH ve oksitosin salınımını baskılayarak diürece neden olur ancak histamin deşarjı ile gelişen hipotansiyonun kendi başına ADH salınımını arttırabileceği de unutulmamalıdır.

Mü(μ) reseptör agonistleri miyozis oluşturur, pupiller refleks genişlemeyi baskılar (38).

2.4.2. Opioid Reseptörler

Üç opioid reseptörü - δ , μ ve κ - G proteinine bağlı reseptörlerin rodopsin ailesine aittir ve kapsamlı sekans homolojilerini paylaşır (%55-58). Yakın zamana kadar 5 çeşit opioid reseptörü bilinmekteydi. Bunlardan 3 tanesi iyi tanımlanmış olan; mü(μ), delta(δ), kappa(κ) ve diğerleri ise sigma ve epsilondur. Son zamanlarda klasik opioid reseptörlerine yapısal olarak benzeyen, “opioid benzeri reseptör” adı ile(ORL-1) reseptör tanımlanmıştır. μ , δ ve κ opioid reseptörleri yaygın olarak dağılmıştır. Bu dağılım, immünohistokimya, in situ hibridizasyon ve daha yakın zamanda invaziv olmayan görüntüleme teknikleri kullanılarak ayrıntılı olarak incelenmiştir. Merkezi sinir sistemi işlevi üzerindeki derin ve çeşitli etkileri, beyin ve omurilikteki reseptörlerin yoğunluğu ve dağılımı ile tutarlıdır. Opioidler, kendilerine spesifik olan reseptörlerine bağlanarak etki ederler. Ek olarak, bu reseptörler, vasküler, kardiyak, bronkopulmoner, intestinal ve pek çok yerleşik ve dolaşımdaki immün/inflamatuar hücre dahil olmak üzere çok çeşitli periferik dokularda eksprese edilir (39).

Tüm opioid reseptörleri, adenilil siklazı inhibe eden, voltaj kapılı Ca^{++} kanallarının iletkenliğini azaltan ve/veya rektifiye edici K^{+} kanallarını açan G-proteinine bağlı reseptörlerdir. Bu sonuçta kalsiyum akışını ve pronosiseptif nörotransmitterlerin (glutamat, P maddesi ve nosiseptif liflerden kalsitonin geniyle ilişkili peptit) salınmasını önler. Ağrıyı teşvik eden bu nörotransmitterlerin salınmasını önleyerek, opioidler analjezik özelliklerini verebilirler.

Tablo 2.1. Opioid Reseptörleri ve Klinik Etkileri (40).

Reseptör	Endojen	Ekzojen	Klinik Etkiler
$\mu 1$	Betaendorfin	Morfin	Supraspinal analjezi Fiziksel bağımlılık Solunum depresyonu
$\mu 2$	Betaendorfin	Morfin	Kardiyovasküler etkiler GİS etkileri
Delta	Enkefalin		Spinal analjezi
Kappa	Dinorfin	Ketosiklazosin	Spinal analjezi Sedasyon, Myozis

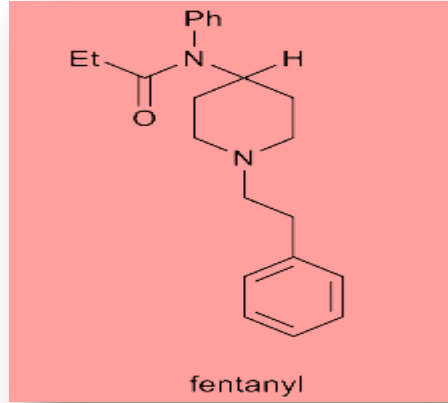
2.4.3. Opioid Sınıflaması

Opioidler yapılarına göre doğal, yarı sentetik ve sentetik olmak üzere üç gruba ayrılır.

Tablo 2.2. Opioidlerin sınıflandırılması (41)

YAPISAL ÖZELLİK	İSİMLENDİRME
Doğal Opioidler	Fenantren türevleri: Morfin, kodein, tebain Benzilizokinolin türevleri: Papaverin
Sentetik Opioidler	Morfinan türevleri: Levorfanol Difenilpropilamin veya metadon türevleri: Metadon, d-propoksifen Benzomorfan türevleri: Pentazosin, fenazosin Fenilpiperidin türevleri: Fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil, meperidin
Yarı Sentetik Opioidler	Tebain türevleri: (oksimorfon ve oksikodon), dihidromorfon/morfinon, eroin

2.5. Fentanil



Şekil 2.5. Fentanilin kimyasal yapısı (42)

Sentetik bir opioid olan fentanil, fenilpiperidinin türevidir. Fenilpiperidin diğer türevlerinden sufentanil, remifentanil ve alfentanil de fentanilde olduğu gibi Mu (μ) opioid reseptör agonistleri gibi etki gösterirler. Fentanil ve sufentanil, anestezi pratiğinde nispeten kısa analjezik etki süreleri, küçük bolus dozlarından sonra etkilerinin hızla sona ermesi ve kardiyovasküler güvenliklerinin yanı sıra volatil ajanların MAC değerini önemli ölçüde azalttıkları için anestezi pratiğinde yaygın kullanılan ilaçlardır. Ayrıca şiddetli ağrı tedavisinde de kullanılmaktadır.

2.5.1. Farmakolojik Özellikleri

Merkezi sinir sistemi: Fentanil ve türevleri güçlü ağrı kesicilerdir ve intravenöz olarak uygulandıklarında kısa etki başlangıç süreleri vardır.

Diğer opioidlerin yan etkilerine benzer şekilde mide bulantısı, kusma ve kaşıntı görülebilir. Kas rijiditesi, yüksek dozlarda anestezi indüksiyonu için kullanıldığında diğer opioidlerden daha sık görülmektedir. Rijidite, depolarizan veya non-depolarizan nöromusküler bloke edici ajanlarla hastanın solunumu kontrol edilerek tedavi edilebilir. Solunum depresyonu diğer MOR agonistleri ile benzerdir. Analjezik dozlarda solunumu baskılaması morfinden daha kısa sürelidir ancak yüksek dozlarda veya uzun süreli infüzyonlarda süre morfine benzer. Enterohepatik dolaşıma girmesi nedeniyle, fentanil veya sufentanil uygulamasından sonra gecikmiş solunum depresyonu da meydana gelebilir.

Kardiyovasküler Sistem: Fenilpiperidin türevleri nabız ve tansiyonu biraz düşürür. Bununla birlikte, bu ilaçlar histamin salınımını uyarmaz ve minimal kardiyodepresan etkiye sahiptirler.

Emilim/Dağılım/Metabolizma/Eliminasyon: Fentanil ve sufentanil karaciğerde metabolize edilir. Lipofilitesi yüksek olan bu ajanlar yüksek oranda yağda çözünürler ve hızla kan-beyin bariyerini geçerler. Fentanil veya sufentanil uygulandıktan sonra plazma ve BOS arasındaki dengeye ($t_{1/2}$ değeri) beş dakika içinde ulaşır. Plazma ve BOS'taki düzeyleri kas ve lipit dokulara redistribüsyonuyla hızla azalır. Ancak yüksek dozlarda veya uzun süreli infüzyonlar halinde kullanıldıklarında dokulardaki doyunluğa bağlı etki süreleri 3-4 saate kadar çıkar.

Tedavide kullanımları: Fentanil ve sufentanil intravenöz veya intratekal olarak yaygın kullanılan anestetik adjuvanlardır. Morfine göre fentanil yüz kat, sufentanil bin kat daha güçlüdür. İV uygulamadan sonra fentanil ve sufentanilin pik analjezik etkisine ulaşma süresi (5 dakika), morfin ve meperidininkinden (15 dakika) önemli ölçüde daha kısadır. Analjezik etkilerin ortadan kalkması da aynı şekilde daha hızlıdır. Ancak, yüksek dozlarda veya uzun süreli infüzyonlarda etki süreleri, uzun etkili opioidlerinkine benzemeye başlar.

Fentanil ve sufentanil malignite gibi kronik ağrı tedavilerinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Fentanil'in iki-üç gün uzamış salınım sağlayan transdermal bant formları mevcuttur. Bununla birlikte, ateş gibi emilimi artıran faktörler doz aşımına ve yan etkilerin artmasına neden olabilir (43).

2.6. Nonopioid Analjezikler

2.6.1. NSAİ İlaçlar

NSAİİ'ler, hafif ila orta derecede postoperatif ağrı için etkili analjezi sağlar, orta ile şiddetli postoperatif ağrının tedavisi için opioidlere faydalı bir tamamlayıcıdır (37).

Siklooksijenaz spesifik inhibitörlerin kullanıma sunulmasıyla birlikte, oral veya parenteral olarak uygulanabilen NSAİD'ler, multimodal analjezik rejimin ayrılmaz bir parçası olarak kabul edilir, çünkü bunlar, opioidlerinkinden ve lokal anestetiklerden farklı mekanizmalar yoluyla analjezi üretirler (28).

NSAİD'lerin tek başlarına kullanıldıklarında diğer analjezik ajanlarla karşılaştırılınca mortalite veya majör morbidite açısından önemli bir üstünlükleri yok

gibi görünmektedir. Bununla birlikte, eşzamanlı kullanımı ile NSAID'ler kısmen opioid analjezik gereksinimlerini azaltarak analjezi ve hasta memnuniyetini iyileştirebilir, opioid ile ilişkili yan etkileri azaltabilir.(45).

NSAİ ilaçlar COX 1-2'yi beraber inhibe edenler ve COX-2'yi selektif inhibe edenler olarak gruplandırılırlar. NSAİ ilaçların birçoğu, siklooksijenaz enzimlerini kompetitif, reversible olarak inhibe eder fakat aspirin izozimleri asetilleyerek irreversible olarak inhibe eder. Bu yönüyle aspirin NSAİ'lerden ayrı sınıflandırılır. Benzer şekilde antipiretik ve analjezik olan asetaminofen de zayıf antiinflamatuvar etkinliğinden dolayı ayrı sınıflandırılır.

NSAİ ilaçların Sınıflandırılması

NSAİ'ler, aşağıda gösterildiği gibi birkaç kimyasal sınıfta gruplandırılmıştır. Bu kimyasal çeşitlilik, geniş bir yelpazede farmakokinetik özellikler sağlar. NSAID'lerin kinetiğinde birçok farklılık olmasına rağmen, ortak bazı genel özellikleri vardır. NSAID'lerin biri hariç tümü, verildiği gibi zayıf organik asitlerdir; istisna, nabumeton, asidik aktif ilaca metabolize olan bir keton ön ilacıdır (46).

Tablo 2.3. NSAİ'ların kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması

Salisilik Asit Grubu	Aspirin, sodyum salisilat
Para-aminofenol türevleri	Parasetamol (asetaminofen), fenasetin
Profenler (fenilpropionik asit türevleri)	İbuprofen, ketoprofen, naproksen, fenbufen, fenoprofen
Pirazolon türevi ilaçlar	Aminopirin, metamizol sodyum (dipiron), oksifenbutazon, fenilbutazon
Fenilasetik asit türevleri	Diklofenak sodyum
İndol asetik asit türevleri	İndometazin, sulindak, tolmetin, ketorolak
Fenamik asit türevleri	Mafenamik asit, flufenamik asit, Tolfenamik asit, etofenamat
Oksikamlar	tenoksikam, piroksikam
COX-2 inhibitörleri	Selekoksib

NSAİ Emilim Dağılımı Metabolizma ve Eliminasyonu

NSAİ'ler oral uygulamadan sonra hızla emilerek ve 2-3 saat içinde pik plazma konsantrasyonlarına ulaşır. Besin alımı emilimlerini ve sistemik yararlarını geciktirebilir NSAİ'lerle tedavi edilen hastalara verilen antasitler, absorpsiyonlarını geciktirir. Asetil salisilik asit presistemik dolaşıma ulaştıktan sonra dakikalar içinde trombositleri asetillemeye başlar.

Çoğu NSAİ ilaç, albümin gibi plazma proteinlerine yüksek oranda (%95-99) bağlanarak diğer ilaçların yer değiştirmesine yol açabilir. NSAİİ'lerin çoğu vücuda yaygın olarak dağılır, sinovyal sıvıdaki konsantrasyonları plazmadaki konsantrasyonlarının yarısına ulaşarak kolayca artrit eklemelere geçer. NSAİİ'lerin çoğu özellikle selekoksib, santral sinir sisteminde analjezik etki oluşturmaya yetecek konsantrasyonlara ulaşır.

Karaciğer biyotransformasyonu ve renal atılım, çoğu NSAİİ için metabolizmanın ve eliminasyonun ana yollarıdır. Terapötik dozlarda, asetaminofenin sadece küçük bir kısmı, oldukça aktif bir metabolite (N-asetil-p-benzokinon imin/ NAPQI) dönüşmek üzere olan oksitlenir. Toksik dozlarda (>10 gr parasetamol) hepatotoksik etkilere neden olacak konsantrasyonlarda NAPQI oluşabilir. Nadiren de olsa diğer NSAİ ilaçlar da karaciğer toksisitesine neden olabilir. Yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanmaları nedeniyle salisilik asit dışındaki NSAİİ'ler hemodiyaliz filtrelerinden süzülmezler. NSAİİ'lerin hepatorenal yetmezliği olan hastalarda kullanılması önerilmez (47).

Tablo 2.4. NSAİİ'lerin Yaygın ve Ortak Yan Etkileri

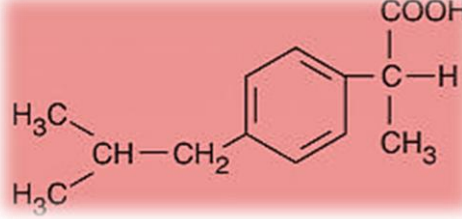
SİSTEM	BELİRTİLER
GİS	Karın ağrısı, Bulantı, İshal, İştahsızlık Gastrik erozyonlar/Ülserler ‡ , Anemi ‡ GİS kanama, delinme ‡
Trombositler	Trombosit aktivasyonunun inhibisyonu ‡ Kanama riskinde artış ‡
Böbrek	Tuz ve su tutulması, Ürat atılmasında azalma (özellikle aspirin ile) Ödem, renal/kardiyak ve sirozlu hastalarda böbrek işlevinin kötüleşmesi Antihipertansif ilaçların etkinliğinde azalma Diüretiklerin ilaçların etkinliğinde azalma Hiperkalemi
Kardiyovasküler	Ductus arteriosus'un kapanması, Miyokart enfarktüsü*, İnme*, Tromboz*
MSS	Baş ağrısı, Baş dönmesi, Sersemlik hali, Bilinç bulanıklığı, Hiperventilasyon
Uterus	Gebeliğin uzaması, Doğumun baskılanması
Aşırı duyarlılık	Vazomotor rinit, Anjiyonörotik ödem, astım Ürtiker, Kızarma, Hipotansiyon, Şok

*Düşük-doz aspirin hariç

‡ COX-2-selektif NSAİİ'ler ile azalan yan etkiler (47).

2.6.2. İbuprofen

İbuprofen, fenilpropiyonik asidin basit bir türevidir (Şekil 2). Günde yaklaşık 2400 mg'lık dozlarda ibuprofen, anti-inflamatuar etkide 4 g aspirine eşdeğerdir.



Kimyasal formül: C₁₃ H₁₈ O₂

Şekil 2.6. İbuprofenin Kimyasal Yapısı (48)

Etki mekanizması, siklooksijenaz-1 ve siklooksijenaz-2 izozimlerinin geri dönüşümlü inhibisyonudur. Seçici olmayan bir siklooksijenaz inhibitörü olmakla beraber COX-1 enzimi üzerindeki etkisi daha yoğundur.

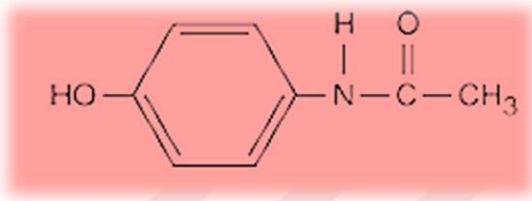
İbuprofen, 50-800 mg ilaç içeren tabletler, oral damla ve solüsyonlar halinde mevcuttur. Antihistaminikler, dekonjestanlar, oksikodon ve hidrokodon ile sabit doz kombinasyonları ruhsatlıdır ve hafif-orta şiddette ağrılar için dozaj, gerektiğinde her 4 ila 6 saatte bir 400 mg'dır.

İbuprofen oral ve IV, prematüre bebeklerde patent duktus arteriozusun kapatılmasında, indometasin ile hemen hemen aynı etkinlik ve güvenlikle etkilidir. Topikal bir krem müstahzarının fasya ve kas içine emildiği görülüyor. 400 mg ibuprofenin sıvı jel preparasyonu, cerrahi sonrası diş ağrısında hızlı bir rahatlama ve iyi bir genel etkinlik sağlar.

İndometasin ile karşılaştırıldığında, ibuprofen idrar çıkışını daha az azaltır ve ayrıca daha az sıvı tutulmasına neden olur. İlaç, nazal polip, anjiyoödem ve aspirine bronkospastik reaktivitesi olan kişilerde nispeten kontrendikedir. Aseptik menenjit (özellikle SLE'li hastalarda) ve sıvı tutulumu bildirilmiştir. İbuprofen ve aspirinin birlikte uygulanması, aspirinin neden olduğu geri dönüşü olmayan trombosit inhibisyonunu antagonize eder. Bu nedenle, artmış kardiyovasküler riski olan hastalarda ibuprofen ile tedavi, aspirinin kardiyoprotektif etkilerini sınırlayabilir. Ayrıca, ibuprofen'in aspirin ile birlikte kullanılması toplam anti-inflamatuar etkiyi azaltabilir. Nadir hematolojik etkiler arasında agranülositoz ve aplastik anemi bulunur (46).

2.6.3. Parasetamol

Asetaminofen fenasetin aktif metabolitidir ve analjezik etkisinden sorumludur. Periferik dokularda zayıf COX-1 ve COX-2 inhibitörüdür. Analjezik ve antipiretik etkileri olmakla birlikte antiinflamatuvar etkinliği zayıftır, olmadığı kabul edilir. Genel olarak NSAİİ benzeri etkilerini santral COX-3 inhibisyonu ile gerçekleştirdiği kabul edilir. COX inhibisyonu beyinde görece daha belirgin olabilir, antipiretik etkililiğinin izahı bu şekilde yapılmaktadır (49).



Şekil 2.7. Parasetamolün Kimyasal Yapısı (50)

Parasetamol (veya asetaminofen), ateş ve ağrı için en çok reçete edilen, dünya çapında mevcut olan, her yerde bulunabilen ilaçlardan biridir. Parasetamol ve hafif ila orta şiddette ağrı için etkinlik gösteren analjezik ve antipiretik bir ilaçtır. Ağızdan verilen parasetamol, mide-bağırsak yolundan kolayca emilir ve daha sonra esas olarak glukuronidasyon ve sülfasyon ve renal atılım yoluyla karaciğer metabolizmasına uğrar. Periferik dokularda ve SSS'de siklooksijenaz aktivitesinin (COX₁, COX₂ ve COX₃) inhibisyonu, nitrik oksit sentaz ve kalsiyum kanallarının inhibisyonu ve doğrudan veya dolaylı aktivasyon dahil olmak üzere karmaşık etki mekanizmalarına sahiptir. Dağılım hacmi ve klirensi yaşa bağlı olarak azalır. Asetaminofen toleransı iyidir ve GI yan etki insidansı düşüktür. Bununla birlikte, akut doz aşımı ciddi karaciğer hasarına neden olabilir (51).

Oral asetaminofenin biyoyararlanımı mükemmeldir. Doruk plazma konsantrasyonlarına genellikle 30-60 dakikada ulaşılır. Yarı ömrü 2-3 saattir ve böbrek fonksiyonundan nispeten etkilenmez. Plazma proteinlerine zayıf bir şekilde bağlanır diğer NSAİİ'lerinkinden daha azdır. Hepatik mikrozomal enzimler tarafından inaktif sülfat ve glukuronide metabolize edilir. %5'ten azı değişmeden atılır. Yüksek dozlarda, minör fakat oldukça reaktif metaboliti olan NAPQI açığa çıkar. Hem karaciğer hem de böbrek için toksiktir. Çocukların ilaç glukuronidasyon kapasitesi erişkinlere göre daha

azdır. Toksik dozlar veya karaciğer yetmezliği ile yarı ömür iki kat veya daha fazla artabilir (52).

2.7. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA)

HKA, postoperatif ağrı, doğum, travma veya diğer tıbbi durumlardan kaynaklanan akut veya kronik malignite kaynaklı ağrılar dahil olmak üzere geniş bir yelpazede ağrıyı kontrol etmek için kullanılan etkili bir yöntemdir. Ağrının önemli ölçüde kontrol altına alınmasını sağlayan isteğe bağlı, kombine analjezik (esas olarak opioid) varyasyonlarının uygulanmasına izin veren mini bilgisayar kontrollü bir infüzyon pompasından oluşur. İntravenöz (İV)-HKA, bireysel farmakodinamik ve farmakokinetik farklılıkları en aza indirir, hafif veya şiddetli postoperatif ağrı için yaygın olarak kullanılan referans yöntem olarak kabul edilir (53). (İV)-HKA, HKA'nın en çok uygulanan yoludur; diğer uygulama yöntemleri literatürde kapsamlı bir şekilde bildirilmiştir. En sık görülen komplikasyonlar bulantı ve kusma, kaşıntı, solunum depresyonu, sedasyon, konfüzyon ve idrar retansiyonudur. Bununla birlikte, ilaç hazırlığı ve cihaz programlama gibi insan faktörleri de bu komplikasyonların meydana gelmesine dahil olabilirken, cihaz arızası çok daha az sorun teşkil eder (54). HKA sisteminin hastalara anlatılması genellikle ameliyattan önce anestezi konsültasyonu sırasında yapılır; bununla birlikte, ameliyattan sonra yeniden bilgilendirmenin, analjezi kalitesini artırmak için HKA'yı doğru kullanmada etkili olduğu bildirilmektedir. Bu şekilde hastalar, dinamik ağrı da dahil olmak üzere çoklu değişkenlere entegre edildiğinde bu tekniği daha verimli kullanırlar. Hasta memnuniyeti açısından HKA'nın diğer yöntemlere göre daha avantajlı olduğu bildirilmektedir ancak bu analjezi kalitesinin alternatif tekniğe göre daha üstün olduğu anlamına gelmemektedir (55). HKA cihazı programlanırken takip edilen parametreler özetle şöyle sıralanabilir.

2.7.1. Bazal İnfüzyon

Kullanıcının cihazı aktifleştirmedeği zamanlarda ilacın sabit bir hızla sürekli olarak verilmesidir. Belki de tek avantajı, hasta uykudayken yani bolus dozajlamayı tetikleyemeyecekken düşük dozda da olsa analjezik almaya devam etmesine izin vermesidir. Bununla beraber, hastanın ihtiyacı olmadığı halde ilaç almasına ve toplam ilaç dozunu artırmasına da neden olabilir. Bu nedenle kullanımı tartışmalıdır ve çoğu yazar tarafından önerilmemektedir. Özellikle yaşlılarda, ek olarak sedatif ilaçlar

kullananlarda, apnesi olan hastalarda veya morbid obezlerde solunum depresyonu insidansını artırdığı için önerilmez (51).

2.7.2. Bolus Doz

Hastanın cihazın düğmesine her basışında uygulanması planlanan yeterli analjezi oluşturacak minimum ilaç dozudur.

2.7.3. Kilit Zamanı

Bolus doz alımı gerçekleştikten sonra hastanın cihazı ne kadar süreyle etkinleştiremeyeceğini ayarlar. Hasta bu süre içerisinde cihazın düğmesine bassa dahi cihaz aktifleşmeyecek ve doz aşımı önlenmiş olacaktır. İlacın klinik etki başlangıç süresine göre kilit zamanı ayarlanır..

2.7.4. Saatlik veya Dört Saatlik Limit

Hastanın belirtilen süre boyunca alabileceği en yüksek ilaç dozunu belirler. Güvenlik amacıyla belirlenen parametredir. Belirtilen süre aralığında ilaç limiti aşılsa, o süre tamamlanana kadar kilitleme süresi müsaade etse dahi ek bolus dozlarının alınmasını engeller (56).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Protokol

Bu çalışma, Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2022/25 protokol numarası ile onay alındıktan sonra, Helsinki Antlaşması'nda belirlenen kriterlere uygun şekilde İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda yapıldı. Total abdominal histerektomi endikasyonu ile 120 hasta çalışmaya dâhil edildi.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

01.03.2022-01.10.2022 tarih aralığında elektif total abdominal histerektomi endikasyonu ile ASA I veya ASA II olarak kabul edilen 30 ile 65 yaş aralığında 120 kadın hasta cerrahiden bir gün öncesinde aydınlatılmış yazılı onam alındıktan sonra çalışmaya dâhil edildi.

3.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Yaşları 30'dan küçük veya 65'den büyük olan, ASA III veya ASA IV kabul edilen, genel anestezi veya çalışmada kullanılacak ilaçlarından herhangi birine allerji öyküsü olan, kronik analjezik kullanımı veya uyuşturucu madde bağımlısı olan, son 2 saatte parasetamol veya ibuprofen kullanmış olan, son 24 saatte trisiklik antidepresan kullanmış olan, gastrik ülser ya da karaciğer, böbrek hasarı olan, malign nedenlerle ya da acil şartlarda histerektomi planlanan hastalar ile mental retardasyon nedeniyle ağrı skorunu değerlendiremeyecek hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.4. Preoperatif İşlemler

Preoperatif anestezi değerlendirilmesi yapılan tüm hastaların; hemogram, biyokimya ve koagülasyon parametreleri çalışıldı. EKG ve akciğer grafileri çekildi. Hastaların yaşı, boyu, kilosu, VKİ ve ASA skorları değerlendirildi. Operasyondan bir gün öncesinde anestezi prosedürler, kullanılacak ilaçlar, HKA cihazı ve ağrı skoru ile ilgili ayrıntılı bilgi verildi.

3.5. Çalışma Tasarımı, Randomizasyon ve Körleme

Prospektif, randomize, plasebo-kontrollü ve çift kör klinik araştırma olarak tasarlanan bu çalışmada hastalar randomizasyonu sağlamak amacıyla MedCalc paket programı (medcalc.org) kullanılarak basit rasgele atama yöntemi ile Kontrol Grubu (Grup K: n=30), Parasetamol grubu (Grup P: n=30), İbuprofen 400 mg grubu (Grup İ400: n=30) ve İbuprofen 800 mg grubu (Grup İ800: n=30) olarak dört gruba ayrıldı.

Çift kör olarak tasarlanan bu çalışmada; hem çalışmayı yürütenler hem de hastalar hangi ilaçların uygulandığını bilmiyorlardı. Cerrahi odası dışındaki bir anesteziist tarafından hazırlanan ilaçlar başka bir anesteziist tarafından cerrahi insizyondan 15 dk önce hastalara uygulandı.

3.6. İlaçların Hazırlanması

İbuprofen 400 mg grubu için 400 mg ibuprofen, İbuprofen 800 mg grubu için 800 mg ibuprofen, Kontrol Grubu için 5cc serum fizyolojik 100 cc izotonik içine enjekte edilerek folyo ile kaplandı. Parasetamol grubu için ise 1 gr parasetamol flakonu folyoyla kaplandı.

3.7. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA) Cihazı Hazırlanması

HKA cihazına 10 mg/ml olacak şekilde dozaj ayarlaması yapılan 100 cc'lik serum fizyolojik ve fentanil karışımı yerleştirildi. Cerrahi sonunda hasta derlenme odasına alınmadan önce intravenöz yolla uygulamak üzere HKA cihazı takıldı. İki yıl ve üzeri eğitim süresi olan araştırma görevlisi tarafından HKA cihazının kullanımı tarif edildi. Tüm gruplardaki hastalara yükleme dozu 50 mcg, bolus dozu 20 mcg ve 15 dakika kilitli kalma süresi olacak şekilde HKA cihazı ayarlanıp intravenöz yoldan uygulandı.

3.8. İlaçların Uygulanması

Cerrahi insizyondan 15 dakika önce, Grup K'daki hastalara 100 ml izotonik, Grup İ400'deki hastalara 400 mg ibuprofen, Grup İ800'deki hastalara 800 mg ibuprofen 100 ml izotonik içinde intravenöz olarak uygulandı. Grup P'deki hastalara 1 gr parasetamol flakon cerrahi insizyondan 15 dk önce intravenöz olarak uygulandı.

3.9. Genel Anestezi

Hastalara premedikasyon uygulanmadı. Ameliyat odasına alınan hastalar standart olarak DII derivasyonlu elektrokardiyogram, KAH, SAB, DAB, OAB, bispektral indeks ve SpO₂ ölçümü almak üzere monitörize edildi, elde edilen tüm değerler kaydedildi.

Rutin monitörizasyondan sonra hastalara 18G kateter ile periferik damar yolu açılıp iv kristalloid (%0.9 NaCl) infüzyonu 7-10 ml/kg hızında verildi. Hastalara yüz maskesi kullanılarak %100 oksijen ile üç dakika preoksijenize edildi. Anestezi indüksiyonunda; lidokain 1 mg/kg, propofol 2-2,5 mg/kg, fentanil 1 mcg/kg, rokuronyum 0.6 mg/kg dozlarında intravenöz olarak kullanıldı. Nöromusküler blokaj için iki dakika bekledikten sonra hastalar orotrakeal yoldan entübe edildi. Volüm kontrollü mod ile 7-10 ml/kg tidal volüm, soluk sayısı 12/dk ve EtCO₂ değeri 35-45 mmHg arasında olacak şekilde ventilasyon sağlandı. Her dört grupta anestezi idamesine 2 L/dk taze gaz akımında %2 sevofluran ile %50 oksijen-hava karışımı ayarlanarak (1 MAK sağlanacak şekilde) devam ettirildi. Sevofluran dozu BIS değerleri kırk ile altmış arasında olacak şekilde titre edildi ve operasyon bitiminde sevofluran toplam tüketimi kaydedildi. İntraoperatif hemodinamik stabilizasyonun sağlanması için OAB ve KAH giriş değerlerine göre %20'den fazla değişmemesi hedeflendi. OAB ve KAH %20'nin üzerinde artınca 0,5 mcg/kg fentanil ek doz olarak uygulandı. OAB ve KAH %20'den fazla azalınca 5 mg iv efedrin uygulandı ve bu sonuçlar kaydedildi.

Cerrahi bitimine 30 dk kala 50 mg tramadol iv tüm hastalara uygulandı. Cerrahi sonlandırıldığında 0,5 mg/kg metilprednizolon iv (antiemetik etkinlik için) ve omeprazol 40 mg iv (mide koruyucu etkinlik için) uygulandı. Cerrahi bitiminde inhalasyon ajanları sonlandırılarak 6 L/dk %100 oksijen ile hastalar spontan solunuma alındı. Spontan solunum sağlandıktan sonra 50 µg/kg ve 10 µg/kg atropin ile nöromusküler blokajı sonlandırılarak ekstübe edilen hastalara derlenme ünitesine alınmadan önce HKA cihazı takıldı. Derlenme ünitesinde 30 dk gözlemlenen hastalardan modifiye Aldrete skoru 9 ve üzeri olanlar servislerine devredildi.

3.10. Verilerin Kaydedilmesi

Preoperatif hastaların yaş, boy, kilo, VKİ, ASA skorları ve demografik verileri, operasyon sonunda ise anestezi ve cerrahi süreleri kaydedildi. Anestezi süresi; anestezi ajanlarının indüksiyonu ile ekstübasyon sonrası hastanın basit emirlere yanıtına kadar

geçen süre baz alındı. Operasyon süresi olarak ise; cerrahi insizyon başlangıcından son cilt süturunun atılmasına kadarki süre baz alındı. Operasyon başlangıcında ve peroperatif takiplerde KAH, SAB, DAB, OAB, BIS, SpO2 değerleri;

- S1: indüksiyon öncesi (baseline)
- S2: entübasyon sonrası
- S3: intraoperatif 10.dk
- S4: intraoperatif 20.dk
- S5: introperatif 30.dk
- S6: intraoperatif 40.dk
- S7: intraoperatif 50.dk
- S8: intraoperatif 60.dk
- S9:ekstübasyon sonrası
- T0: hastanın derlenme ünitesine alındıktan sonraki ilk değer
- T1: derlenemedeki 10.dk
- T2: derlenmedeki 20.dk
- T3: derlenmedeki 30.dk
- T4: postoperatif 1. saat
- T5: postoperatif 2. saat
- T6: postoperatif 4. saat
- T7: postoperatif 6. saat
- T8: postoperatif 12. saat
- T9: postoperatif 24.saatlerde olarak kaydedildi.

Hastaların hangi grupta olduğu bilgisini taşımayan iki yıl ve üzeri süreyle eğitimini tamamlamış araştırma görevlisi tarafından VAS (istirahat ve hareketteki) ve Ramsey skorları, ilk analjezik ihtiyaç süreleri, HKA ile uygulanan toplam fentanil miktarları ve istem sayıları postoperatif belirtilen sürelerde derlenme ünitesi ve serviste sorgulanıp kaydedildi. kaydedildi. Opioid ilişkili bulantı, kusma, baş dönmesi, baş ağrısı, ağız kuruluğu, kaşıntı, konstipasyon, solunum depresyonu, konfüzyon, dispepsi,

desatürasyon ve üriner retansiyon gibi yan etkiler var/yok şeklinde aynı süre dilimlerinde değerlendirildi.

Bulantı ve Kusma Değerlendirme Skalası'nda 2 ve üzeri olan değerlerde hastaya ondansetron 8 mg iv verilmesi planlandı. Satürasyonun %93'ün altına düşmesi durumunda hastaya yüz maskesi ile 3 L/dk oksijen uygulanması, %90'nın altına düşmesi durumunda ise fentanil infüzyonu stoplanarak 2 mg iv naloksan ile antagonize edilerek hastanın çalışmadan çıkarılması planlandı.

Ayrıca hastaların postoperatif 0-6 saatleri arası, 6-12 saatleri arası, 12-24 saatleri arası ve 24. saatteki toplam kullanılan fentanil miktarları da kaydedildi. Postoperatif takiplerinde VAS değeri 4 ve üzeri olan hastalara 25 mg meperidin iv olarak uygulandı ve kaydedildi.

24. saatin sonunda hastaların analjezi yönetiminden memnuniyetleri (1: hiç memnun değil, 5: çok memnun şeklinde) sorgulanarak QoR40 Skorlarıyla beraber kaydedildi. Ameliyat ve anestezi sonrası iyileşme kalitesini ölçmek için çeşitli derecelendirme ölçekleri geliştirilmiştir, QoR40 Myles (58) tarafından geliştirilen yaygın kullanılan güvenilir bir ölçektir.

3.11. İstatistiksel Analiz

Veri analizi IBM© SPSS© Statistics (version 25 for Windows, IBM Corporation, Armonk, New York, USA) versiyonu kullanılarak yapıldı. Normallik analizi için; Saphiro-Wilk testi, histogram dağılımı, skewness-kurtosis parametreleri kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama ± standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min-maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir. İstatistik analizlerde normal dağılım gösteren veriler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA), normal dağılım göstermeyen veriler için ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalarda anlamlı tek yönlü varyans analizi sonrası Levene homojenite testine göre homojen dağılımlı değişkenlerde Tukey testi, non homojen değişkenlerde Tamhane posthoc testleri çalışıldı. Non parametrik değişkenlerde anlamlı Kruskal Wallis testi sonrası Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi uygulandı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin analizi için Ki-kare testi ve Fisher Exact testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasında olan analizde Spearman Korelasyon testi kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Elektif şartlarda total abdominal histerektomi endikasyonu olan toplam 120 hasta çalışmaya dâhil edildi.

Tablo 4.1. Demografik veriler, Cerrahi süreler ve Labaratuvar değerleri (Ortalama veya sayı)

	Grup K (n=30, Ort)	Grup P (n=30, Ort)	Grup İ400 (n=30, Ort)	Grup İ800 (n=30, Ort)	P
Yaş, yıl	49,10	48,77	49,87	49,87	0,849
Ağırlık, kg	70,30	70,67	75,47	73,77	0,092
Boy, cm	162,33	161,40	161,13	161,20	0,638
VKİ, kg/m2	26,71	27,16	28,98	28,37	0,058
Anestezi Süresi, dk	133,33	128,50	131,33	131,43	0,070
Cerrahi Süre, dk	125,33	121,83	124,17	125,17	0,310
Laboratuvar					
Hb	11,75	11,76	12,29	12,47	0,171
Htc	36,89	36,93	37,45	38,81	0,344
Plt	328,70	331,27	300,97	307,23	0,385
Glukoz	101,80	104,77	112,90	96,60	0,052
Üre	13,040	14,78	12,55	13,65	0,593
Cre	0,79	0,80	0,73	0,79	0,051
Alt	18,23	16,83	20,50	17,77	0,681
Ast	22,93	19,57	23,20	21,00	0,531
Sevo Tüketimi, ml	32,80	32,73	31,67	31,83	0,077
ASA					
1	1 (3,3)	3 (10,0)	4 (3,3)	7 (23,3)	0,145
2	29 (96,7)	27 (90,0)	26 (86,7)	23 (76,7)	

Grup K: Kontrol Grubu, Grup P: Parasetamol Grubu, Grup İ400: İbuprofen 400 mg Grubu, Grup İ800: İbuprofen 800 mg Grubu ASA: American Society of Anesthesiology, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Demografik veriler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

ASA sınıflaması açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,145$).

Labaratuvar değerleri açısından gruplar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Sevofloran tüketimeyi açısından gruplar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.077$).

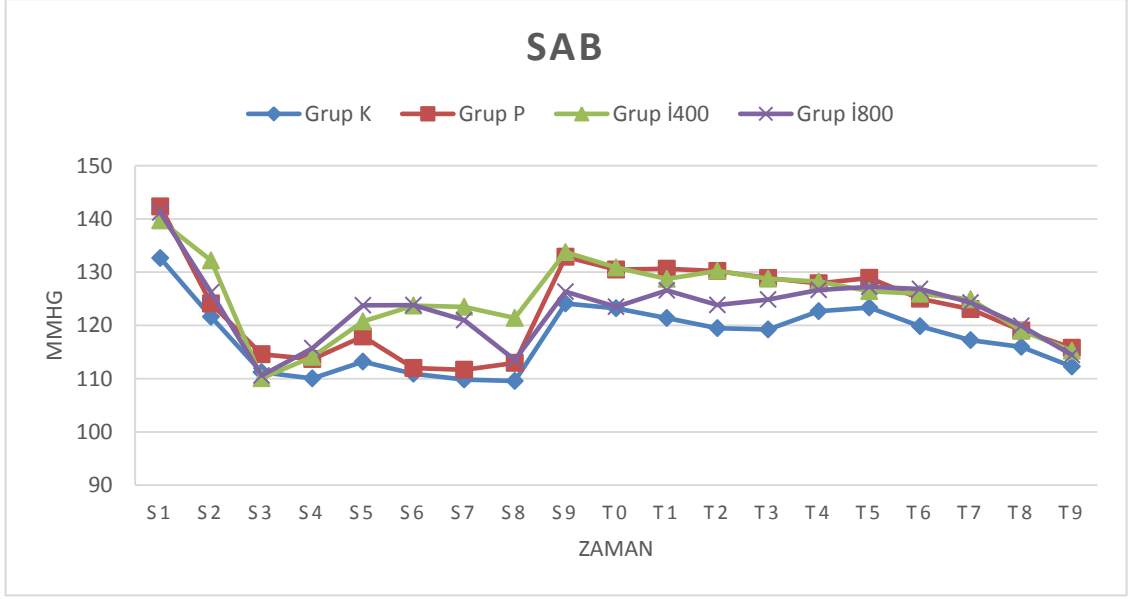
Anestezi ve cerrahi süreleri açısından gruplar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Hastalara ait veriler Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Gruplara ait SAB değerleri

Sistolik Arter Basıncı	Grup K (n=30, Ort)	Grup P (n=30, Ort)	Grup İ400 (n=30, Ort)	Grup İ800 (n=30, Ort)	P
S dilimi					0,059
S1	132,63	142,33	139,70	141,17	0,065
S2	121,60	124,10	132,20	126,17	0,316
S3	111,20	114,57	110,07	110,57	0,845
S4	110,03	113,67	114,10	115,73	0,625
S5	113,20	117,93	120,73	123,77	0,166
S6	110,90	112,00	123,73	123,80	0,181
S7	109,83	111,67	123,47	120,97	0,141
S8	109,57	112,97	121,40	113,50	0,110
S9	124,10	132,87	133,77	126,33	0,055
T dilimi					0,161
T0	123,20	130,47	130,87	123,50	0,115
T1	121,37	130,63	128,73	126,57	0,143
T2	119,47	130,20	130,23	123,83	0,255
T3	119,23	128,90	128,77	124,87	0,051
T4	122,67	127,90	128,23	126,67	0,371
T5	123,37	128,93	126,43	127,23	0,425
T6	119,83	125,00	125,93	126,83	0,193
T7	117,23	123,07	124,90	124,30	0,075
T8	115,97	119,03	119,03	119,93	0,662
T9	112,27	115,77	115,23	114,43	0,707

SAB: Sistolik Arter Basıncı, S1: İndüksiyon öncesi, S2: Entübasyon sonrası, S3: İntrooperatif 10.dk, S4: İntrooperatif 20.dk, S5: İntrooperatif 30.dk, S6: İntrooperatif 40.dk, S7: İntrooperatif 50.dk, S8: İntrooperatif 60.dk, S9:Ekstübasyon sonrası

T0: Hasta derlenme ünitesine alındıktan sonraki ilk değer, T1: Derlenemedeki 10.dk, T2: Derlenemedeki 20.dk, T3: Derlenemedeki 30.dk, T4: Postoperatif 1.saat, T5: Postoperatif 2.saat, T6: Postoperatif 4.saat, T7: Postoperatif 6.saat, T8: Postoperatif 12.saat, T9: Postoperatif 24.saat



SAB: Sistolik Arter Basıncı, Grup K: Kontrol Grubu, Grup P: Parasetamol Grubu, Grup İ400: İbuprofen 400 mg Grubu, Grup İ800: İbuprofen 800 mg Grubu

Şekil 4.1. SAB değerlerinin belirlenen zamana göre değişimi

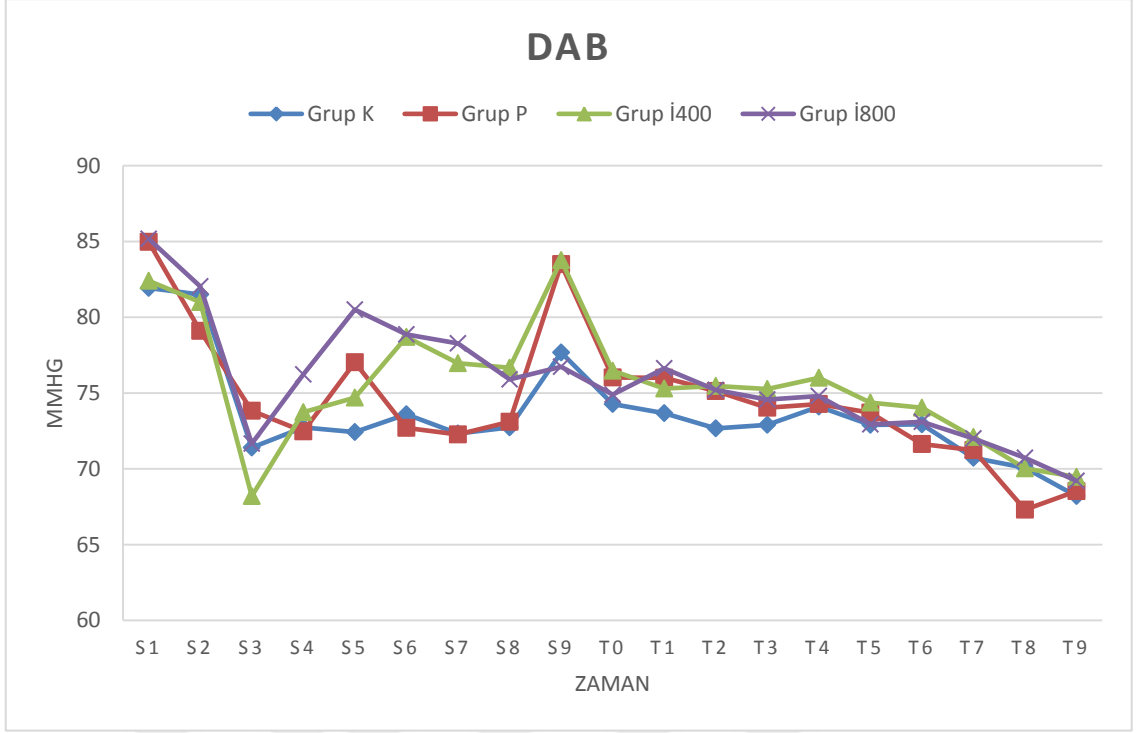
Sistolik arter basınçlarının tüm zamanlarda yapılan tekrarlayan ölçümleri sonucunda gruplar karşılaştırıldığında S diliminde ($p=0.059$) ve T diliminde ($p=0.161$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Gruplara ait SAB değerleri Tablo 4.2’da ve SAB değerlerinin belirlenen zamana göre değişimi Şekil 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Gruplara ait DAB değerleri

DAB	Grup K (n=30, Ort)	Grup P (n=30, Ort)	Grup İ400 (n=30, Ort)	Grup İ800 (n=30, Ort)	P
S dilimi					0,099
S1	81,93	84,97	82,40	85,17	0,438
S2	81,50	79,10	81,00	82,03	0,909
S3	71,40	73,83	68,20	71,67	0,522
S4	72,73	72,47	73,73	76,23	0,710
S5	72,43	77,03	74,70	80,50	0,136
S6	73,60	72,70	78,70	78,87	0,236
S7	72,33	72,27	76,97	78,27	0,247
S8	72,73	73,10	76,67	75,90	0,512
S9	77,67	83,50	83,77	76,73	0,093
T dilimi					0,928
T0	74,27	76,03	76,47	74,90	0,845
T1	73,67	76,00	75,30	76,63	0,722
T2	72,67	75,13	75,47	75,20	0,680
T3	72,90	74,03	75,27	74,57	0,707
T4	74,10	74,27	76,00	74,80	0,822
T5	72,90	73,70	74,37	72,93	0,867
T6	72,93	71,63	74,03	73,10	0,700
T7	70,73	71,23	72,10	72,00	0,894
T8	70,07	67,30	70,03	70,73	0,422
T9	68,20	68,53	69,47	69,20	0,854

DAB: Diastolik Arter Basıncı, S1: İndüksiyon öncesi, S2: Entübasyon sonrası, S3: İntrooperatif 10.dk, S4: İntrooperatif 20.dk, S5: İntrooperatif 30.dk, S6: İntrooperatif 40.dk, S7: İntrooperatif 50.dk, S8: İntrooperatif 60.dk, S9:Ekstübasyon sonrası

T0: Hasta derlenme ünitesine alındıktan sonraki ilk değer, T1: Derlenemedeki 10.dk, T2: Derlenemedeki 20.dk, T3: Derlenemedeki 30.dk, T4: Postoperatif 1.saat, T5: Postoperatif 2.saat, T6: Postoperatif 4.saat, T7: Postoperatif 6.saat, T8: Postoperatif 12.saat, T9: Postoperatif 24.saat



DAB: Diastolik Arter Basıncı, Grup K: Kontrol Grubu, Grup P: Parasetamol Grubu, Grup İ400: İbuprofen 400 mg Grubu, Grup İ800: İbuprofen 800 mg Grubu

Şekil 4.2. DAB değerlerinin zamana göre değişimi

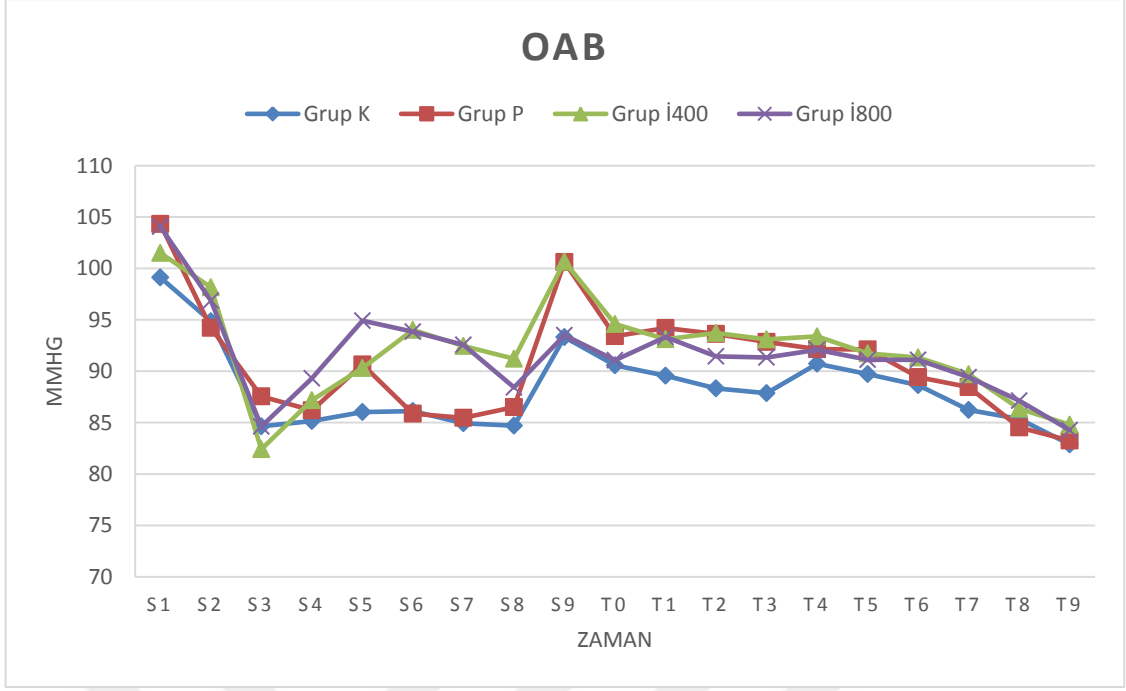
Gruplara ait olan diastolik arter basınçları arasında tüm zamanlarda yapılan tekrarlayan ölçümler sonucunda, diastolik arter basınçları yönünden gruplar karşılaştırıldığında S diliminde ($p=0.099$) ve T diliminde ($p=0,928$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Gruplara ait DAB değerleri Tablo 4.3’de ve DAB değerlerinin belirlenen zamana göre değişimi Şekil 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Gruplara ait OAB değerleri

OAB	Grup K (n=30, Ort)	Grup P (n=30, Ort)	Grup İ400 (n=30, Ort)	Grup İ800 (n=30, Ort)	p
S dilimi					0,069
S1	99,12	104,32	101,50	104,06	0,178
S2	94,85	94,22	98,16	96,86	0,686
S3	84,64	87,55	82,41	84,63	0,643
S4	85,16	86,20	87,18	89,32	0,788
S5	86,02	90,66	90,31	94,92	0,153
S6	86,12	85,87	94,02	93,84	0,086
S7	84,94	85,46	92,46	92,57	0,086
S8	84,70	86,51	91,22	88,43	0,301
S9	93,32	100,62	100,66	93,50	0,075
T dilimi					0,580
T0	90,57	93,41	94,60	91,07	0,587
T1	89,56	94,21	93,11	93,33	0,409
T2	88,34	93,62	93,72	91,45	0,201
T3	87,86	92,85	93,10	91,33	0,249
T4	90,73	92,14	93,40	92,08	0,741
T5	89,72	92,11	91,72	91,12	0,719
T6	88,65	89,42	91,33	91,10	0,540
T7	86,23	88,46	89,70	89,43	0,388
T8	85,36	84,54	86,36	87,13	0,667
T9	82,88	83,26	84,80	84,27	0,810

OAB: Ortalama Arter Basıncı, S1: İndüksiyon öncesi, S2: Entübasyon sonrası, S3: İntrooperatif 10.dk, S4: İntrooperatif 20.dk, S5: İntrooperatif 30.dk, S6: İntrooperatif 40.dk, S7: İntrooperatif 50.dk, S8: İntrooperatif 60.dk, S9:Ekstübasyon sonrası

T0: Hasta derlenme ünitesine alındıktan sonraki ilk değer, T1: Derlenemedeki 10.dk, T2: Derlenemedeki 20.dk, T3: Derlenemedeki 30.dk, T4: Postoperatif 1.saat, T5: Postoperatif 2.saat, T6: Postoperatif 4.saat, T7: Postoperatif 6.saat, T8: Postoperatif 12.saat, T9: Postoperatif 24.saat



OAB:Ortalama Arter Basıncı, Grup K: Kontrol Grubu, Grup P: Parasetamol Grubu, Grup İ400: İbuprofen 400 mg Grubu, Grup İ800: İbuprofen 800 mg Grubu

Şekil 4.3. OAB değerlerinin zamana göre değişimi

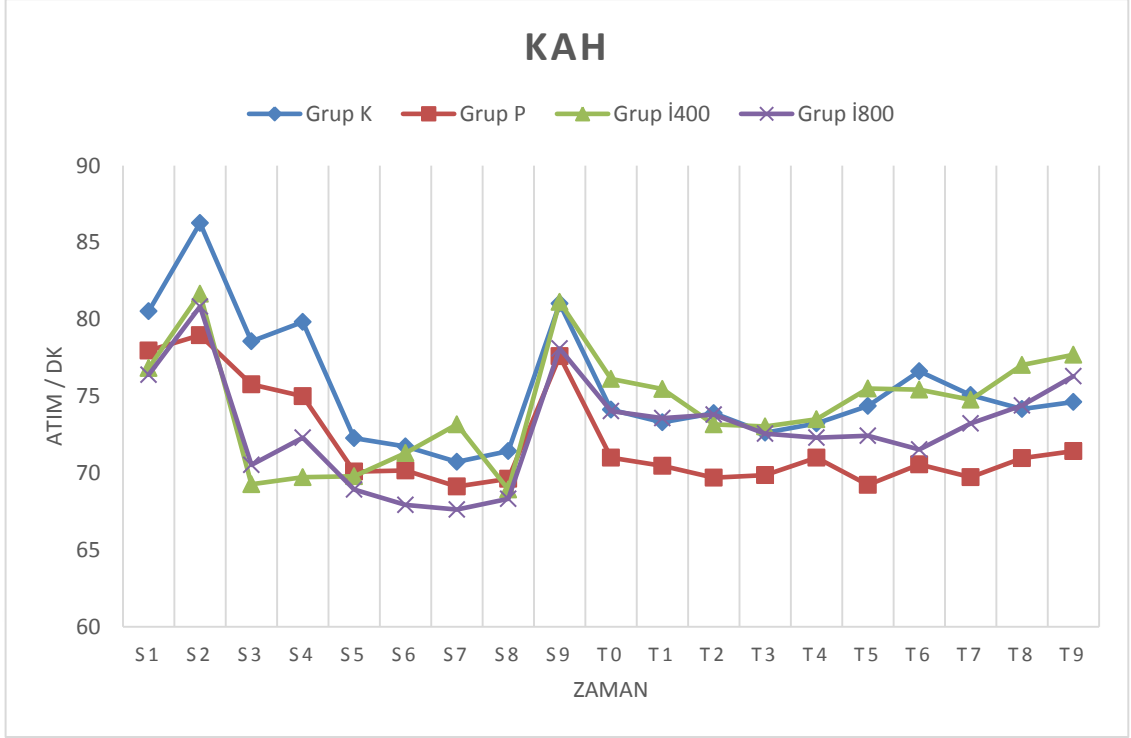
Gruplara ait olan ortalama arter basınçları arasında tüm zamanlarda yapılan tekrarlayan ölçümler sonucunda, ortalama arter basınçları yönünden gruplar karşılaştırıldığında S diliminde ($p=0.069$) ve T diliminde ($p=0,580$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Gruplara ait OAB değerleri Tablo 4.4’de ve OAB değerlerinin belirlenen zamana göre değişimi şekil 4.3’de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Gruplara ait KAH değerleri

KAH	Grup K (n=30, Ort)	Grup P (n=30, Ort)	Grup İ400 (n=30, Ort)	Grup İ800 (n=30, Ort)	P
S dilimi					0,121
S1	80,53	77,97	76,83	76,40	0,563
S2	86,27	78,97	81,67	80,83	0,154
S3	78,57	75,77	69,27	70,53	0,070
S4	79,83	75,00	69,73	72,30	0,166
S5	72,27	70,10	69,80	68,93	0,737
S6	71,73	70,17	71,30	67,93	0,490
S7	70,73	69,13	73,17	67,63	0,332
S8	71,43	69,63	68,93	68,33	0,693
S9	81,03	77,60	81,13	78,10	0,478
T dilimi					0,179
T0	74,13	71,00	76,13	74,03	0,194
T1	73,30	70,47	75,47	73,57	0,185
T2	73,90	69,70	73,17	73,80	0,216
T3	72,63	69,87	73,03	72,57	0,469
T4	73,23	71,00	73,50	72,30	0,572
T5	74,37	69,23	75,50	72,43	0,171
T6	76,63	70,57	75,43	71,53	0,104
T7	75,07	69,73	74,77	73,23	0,056
T8	74,17	70,97	77,03	74,40	0,253
T9	74,63	71,43	77,70	76,30	0,144

KAH: Kalp Atım Hızı, S1: İndüksiyon öncesi, S2: Entübasyon sonrası, S3: İntrooperatif 10.dk, S4: İntrooperatif 20.dk, S5: İntrooperatif 30.dk, S6: İntrooperatif 40.dk, S7: İntrooperatif 50.dk, S8: İntrooperatif 60.dk, S9:Ekstübasyon sonrası

T0: Hasta derlenme ünitesine alındıktan sonraki ilk değer, T1: Derlenemedeki 10.dk, T2: Derlenemedeki 20.dk, T3: Derlenemedeki 30.dk, T4: Postoperatif 1.saat, T5: Postoperatif 2.saat, T6: Postoperatif 4.saat, T7: Postoperatif 6.saat, T8: Postoperatif 12.saat, T9: Postoperatif 24.saat



KAH: Kalp Atım Hızı, Grup K: Kontrol Grubu, Grup P: Parasetamol Grubu, Grup İ400: İbuprofen 400 mg Grubu, Grup İ800: İbuprofen 800 mg Grubu

Şekil 4.4. KAH değerlerinin zamana göre değişimi

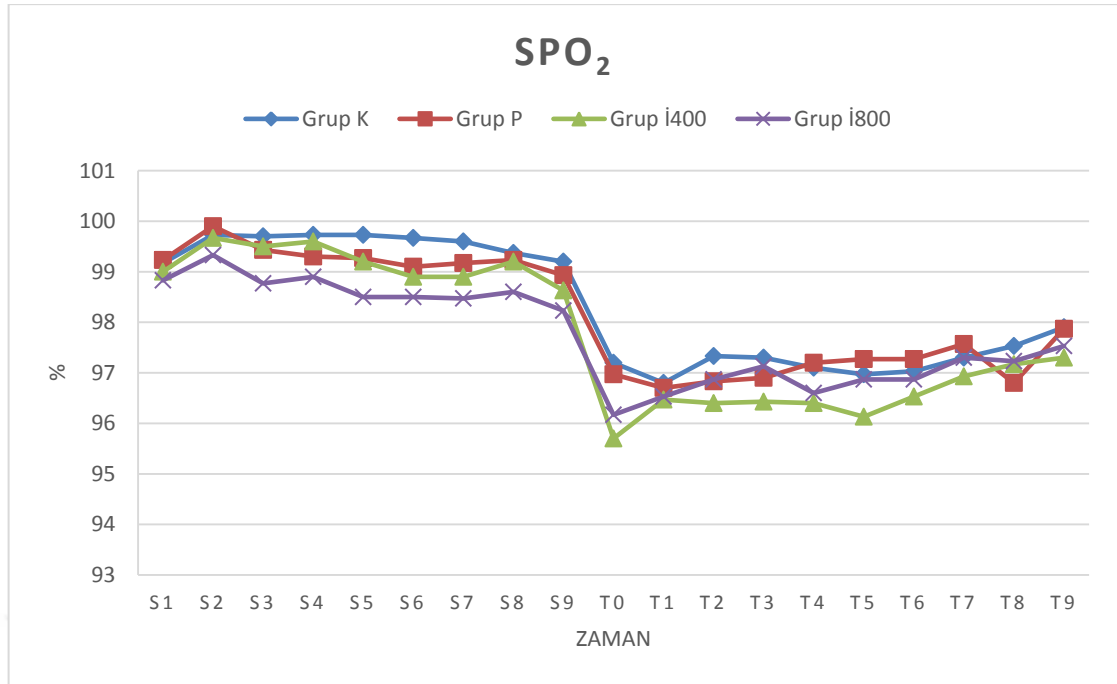
Gruplara ait olan kalp atım hızları arasında tüm zamanlarda yapılan tekrarlayan ölçümler sonucunda, gruplar karşılaştırıldığında S diliminde ($p=0,121$) ve T diliminde ($p=0,179$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Gruplara ait KAH değerleri Tablo 4.5'te ve KAH değerlerinin belirlenen zamana göre değişimi Şekil 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Gruplara ait SPO₂ değerleri

SPO ₂	Grup K (n=30, Ort)	Grup P (n=30, Ort)	Grup İ400 (n=30, Ort)	Grup İ800 (n=30, Ort)	P
S dilimi					0,319
S1	99,17	99,23	99,00	98,83	0,596
S2	99,73	99,90	99,67	99,33	0,070
S3	99,70	99,43	99,50	98,77	0,226
S4	99,73	99,30	99,60	98,90	0,081
S5	99,73	99,27	99,20	98,50	0,334
S6	99,67	99,10	98,90	98,50	0,382
S7	99,60	99,17	98,90	98,47	0,091
S8	99,37	99,23	99,20	98,60	0,421
S9	99,20	98,93	98,63	98,23	0,240
T dilimi					0,443
T0	97,20	96,97	95,70	96,17	0,092
T1	96,80	96,70	96,47	96,53	0,585
T2	97,33	96,83	96,40	96,87	0,250
T3	97,30	96,90	96,43	97,13	0,278
T4	97,10	97,20	96,40	96,60	0,256
T5	96,97	97,27	96,13	96,87	0,052
T6	97,03	97,27	96,53	96,87	0,234
T7	97,30	97,57	96,93	97,30	0,102
T8	97,53	96,80	97,17	97,23	0,434
T9	97,90	97,87	97,30	97,53	0,062

SPO₂: Oksijen satürasyonu, S1: İndüksiyon öncesi, S2: Entübasyon sonrası, S3: İntrooperatif 10.dk, S4: İntrooperatif 20.dk, S5: İntrooperatif 30.dk, S6: İntrooperatif 40.dk, S7: İntrooperatif 50.dk, S8: İntrooperatif 60.dk, S9:Ekstübasyon sonrası

T0: Hasta derlenme ünitesine alındıktan sonraki ilk değer, T1: Derlenemedeki 10.dk, T2: Derlenemedeki 20.dk, T3: Derlenemedeki 30.dk, T4: Postoperatif 1.saat, T5: Postoperatif 2.saat, T6: Postoperatif 4.saat, T7: Postoperatif 6.saat, T8: Postoperatif 12.saat, T9: Postoperatif 24.saat



SPO₂: Oksijen saturasyonu, Grup K: Kontrol Grubu, Grup P: Parasetamol Grubu, Grup İ400: İbuprofen 400 mg Grubu, Grup İ800: İbuprofen 800 mg Grubu

Şekil 4.5. SPO₂ değerlerinin zamana göre değişimi

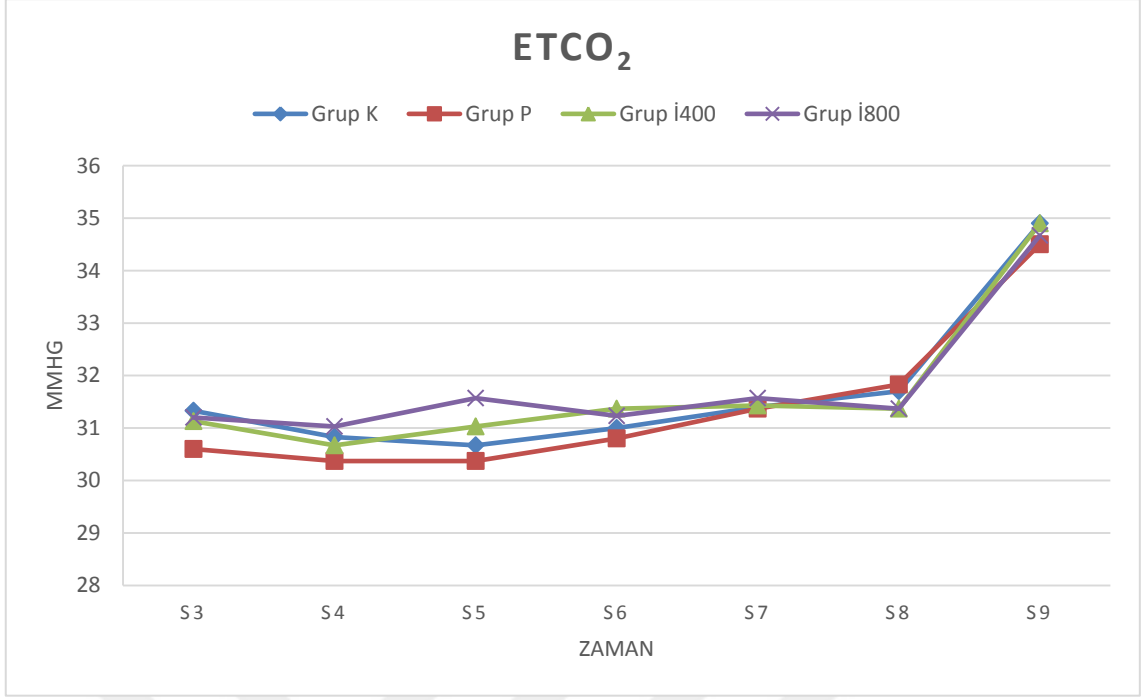
Gruplara ait olan SPO₂ değerleri açısından tüm zamanlarda yapılan tekrarlayan ölçümler sonucunda gruplar karşılaştırıldığında S diliminde ($p=0.319$) ve T diliminde ($p=0.443$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Gruplara ait SPO₂ değerleri Tablo 4.6'da ve SPO₂ değerlerinin belirlenen zamana göre değişimi Şekil 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Gruplara ait Endtidal CO₂ değerleri

Endtidal CO ₂	Grup K (n=30, Ort)	Grup P (n=30, Ort)	Grup İ400 (n=30, Ort)	Grup İ800 (n=30, Ort)	p
S dilimi					0,765
S3	31,33	30,60	31,13	31,20	0,465
S4	30,83	30,37	30,67	31,03	0,562
S5	30,67	30,37	31,03	31,57	0,129
S6	31,00	30,80	31,37	31,23	0,428
S7	31,40	31,37	31,43	31,57	0,898
S8	31,70	31,83	31,37	31,37	0,856
S9	34,90	34,50	34,90	34,67	0,878

Grup K: Kontrol Grubu, Grup P: Parasetamol Grubu, Grup İ400: İbuprofen 400 mg Grubu, Grup İ800: İbuprofen 800 mg Grubu

S3: İntraoperatif 10.dk, S4: İntraoperatif 20.dk, S5: İntraoperatif 30.dk, S6: İntraoperatif 40.dk, S7: İntraoperatif 50.dk, S8: İntraoperatif 60.dk, S9:Ekstübasyon sonrası



Grup K: Kontrol Grubu, Grup P: Parasetamol Grubu, Grup İ400: İbuprofen 400 mg Grubu, Grup İ800: İbuprofen 800 mg Grubu
 S3: İntrooperatif 10.dk, S4: İntrooperatif 20.dk, S5: İntrooperatif 30.dk, S6: İntrooperatif 40.dk, S7: İntrooperatif 50.dk, S8: İntrooperatif 60.dk, S9:Ekstübasyon sonrası

Şekil 4.6. Endtidal CO₂ değerlerinin zamana göre değişimi

Gruplara ait olan ETCO₂ değerlerinin tüm zamanlarda yapılan tekrarlayan ölçümleri sonucunda gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.765$). Gruplara ait ETCO₂ değerleri Tablo 4.7’de ve ETCO₂ değerlerinin belirlenen zamana göre değişimi Şekil 4.6’da gösterilmiştir.

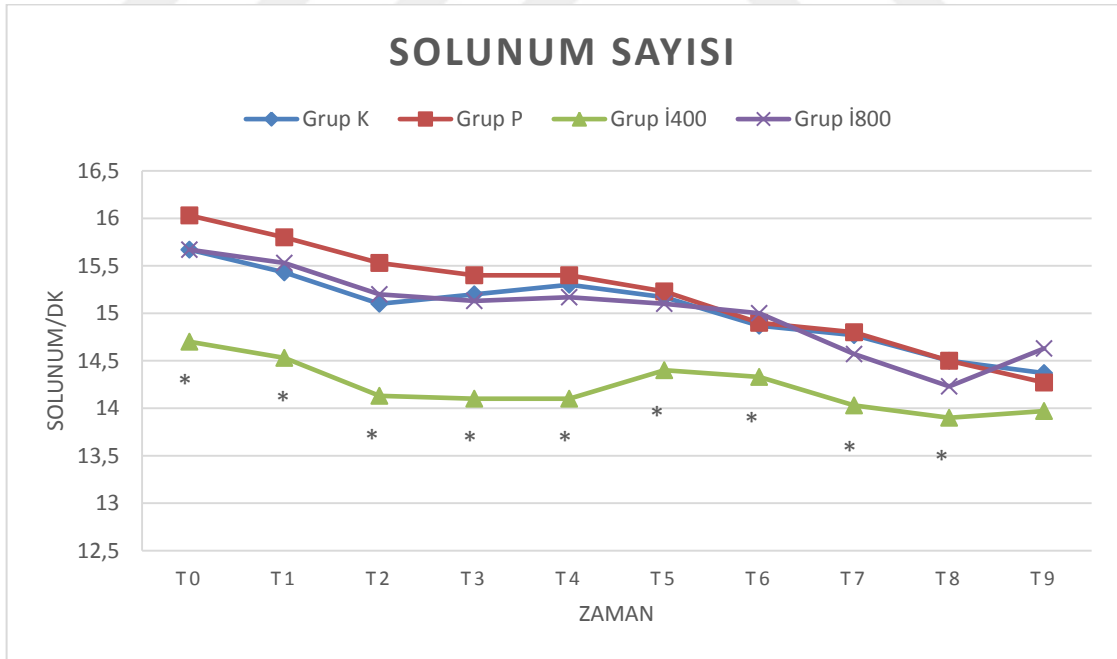
Tablo 4.8. Solunum sayısı ile gruplar arası karşılaştırma

Solunum sayısı	Grup K (n=30, Ort)	Grup P (n=30, Ort)	Grup İ400 (n=30, Ort)	Grup İ800 (n=30, Ort)	P
T dilimi					0,016
T0	15,67 ^a	16,03 ^b	14,70 ^{a,b,c}	15,67 ^c	<0,001
T1	15,43 ^a	15,80 ^b	14,53 ^{a,b,c}	15,53 ^c	<0,001
T2	15,10 ^a	15,53 ^b	14,13 ^{a,b,c}	15,20 ^c	<0,001
T3	15,20 ^a	15,40 ^b	14,10 ^{a,b,c}	15,13 ^c	<0,001
T4	15,30 ^a	15,40 ^b	14,10 ^{a,b,c}	15,17 ^c	<0,001
T5	15,17 ^a	15,23 ^b	14,40 ^{a,b,c}	15,10 ^c	<0,001
T6	14,87	14,90 ^a	14,33 ^{a,b}	15,00 ^b	0,009
T7	14,77 ^a	14,80 ^b	14,03 ^{a,b}	14,57	0,003
T8	14,50 ^a	14,50	13,90 ^a	14,23	0,019
T9	14,37	14,27	13,97	14,63	0,089

Aynı üst harfler anlamlı fark bulunan grupları göstermektedir.

Grup K: Kontrol Grubu, Grup P: Parasetamol Grubu, Grup İ400: İbuprofen 400 mg Grubu, Grup İ800: İbuprofen 800 mg Grubu

T0: Hasta derlenme ünitesine alındıktan sonraki ilk değer, T1: Derlenemedeki 10.dk, T2: Derlenemedeki 20.dk, T3: Derlenemedeki 30.dk, T4: Postoperatif 1.saat, T5: Postoperatif 2.saat, T6: Postoperatif 4.saat, T7: Postoperatif 6.saat, T8: Postoperatif 12.saat, T9: Postoperatif 24.saat



(*) Anlamlı fark bulunan zaman dilimlerini göstermektedir

Grup K: Kontrol Grubu, Grup P: Parasetamol Grubu, Grup İ400: İbuprofen 400 mg Grubu, Grup İ800: İbuprofen 800 mg Grubu

Şekil 4.7. Solunum sayılarının zamana göre değişimi

Gruplara ait olan solunum sayılarının tüm zamanlarda yapılan tekrarlayan ölçümleri sonucunda gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. ($p=0.016$). Grupların çoklu karşılaştırmasında; Kontrol grubu parasetamol grubu ile istatistiksel açıdan birbirine benzerdi ($p=0.715$). Kontrol grubu ibuprofen 800 grubu ile istatistiksel açıdan birbirine benzerdi ($p=1.00$). Kontrol grubu ibuprofen 400 grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0,001$). İbuprofen 800 grubu ibuprofen 400 grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0,001$). İbuprofen 800 grubu ile parasetamol grubu istatistiksel açıdan birbirine benzerdi ($p=0.680$). Gruplara ait solunum sayıları Tablo 4.8’de ve solunum sayılarının belirlenen zamana göre değişimi Şekil 4.7’de gösterilmiştir.

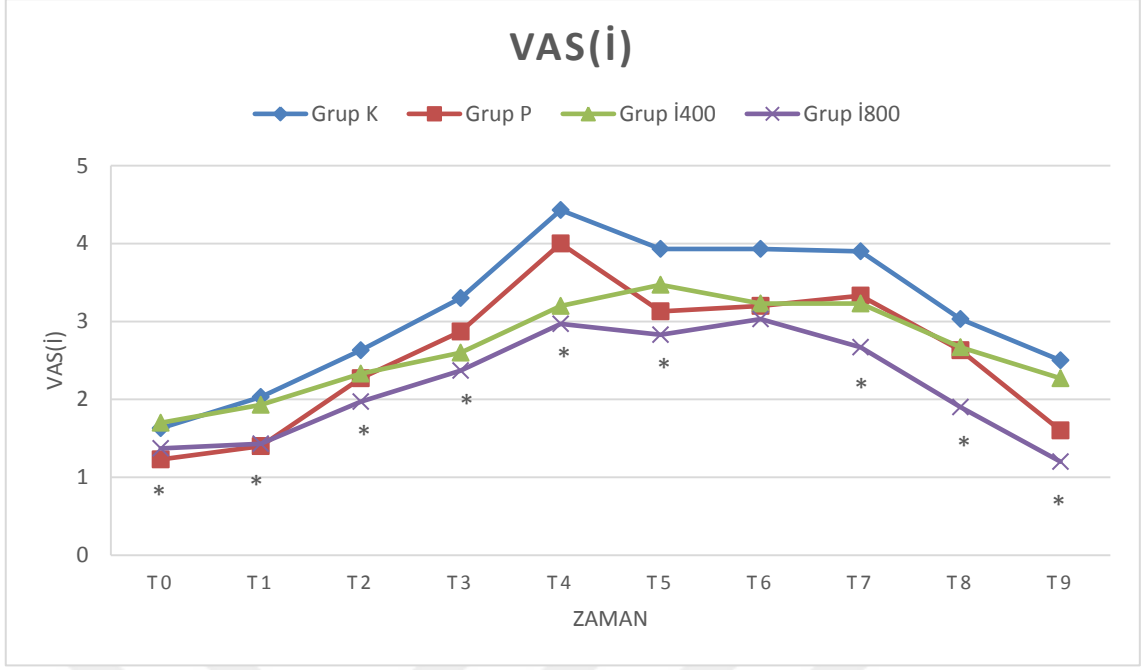
Tablo 4.9. Gruplara ait VAS(İ) skorları ve zamana göre değişimi

VAS(İ) skorları	Grup K (n=30, Ort)	Grup P (n=30, Ort)	Grup İ400 (n=30, Ort)	Grup İ800 (n=30, Ort)	p
T dilimi					0,001
T0	1,63 ^a	1,23 ^{ab}	1,70 ^{ab}	1,37	0,007
T1	2,03 ^{a,b}	1,40 ^{a,c}	1,93 ^c	1,43 ^b	0,001
T2	2,63 ^a	2,27	2,33	1,97 ^a	0,002
T3	3,30 ^{a,b}	2,87 ^c	2,60 ^a	2,37 ^{b,c}	<0,001
T4	4,43 ^{a,b}	4,00 ^{c,d}	3,20 ^{a,c}	2,97 ^{b,d}	<0,001
T5	3,93 ^a	3,13	3,47	2,83 ^a	0,003
T6	3,93	3,20	3,23	3,03	0,144
T7	3,90 ^a	3,33	3,23	2,67 ^a	0,003
T8	3,03 ^a	2,63	2,67 ^b	1,90 ^{a,b}	0,003
T9	2,50 ^{a,b}	1,60 ^a	2,27 ^c	1,20 ^{b,c}	<0,001

Aynı üst harfler anlamlı fark bulunan grupları göstermektedir.

VAS(İ): İstirahatteki VAS skoru, Grup K: Kontrol Grubu, Grup P: Parasetamol Grubu, Grup İ400: İbuprofen 400 mg Grubu, Grup İ800: İbuprofen 800 mg Grubu

T0: Hasta derlenme ünitesine alındıktan sonraki ilk değer, T1: Derlenemedeki 10.dk, T2: Derlenemedeki 20.dk, T3: Derlenemedeki 30.dk, T4: Postoperatif 1.saat, T5: Postoperatif 2.saat, T6: Postoperatif 4.saat, T7: Postoperatif 6.saat, T8: Postoperatif 12.saat, T9: Postoperatif 24.saat



(*) Anlamli fark bulunan zaman dilimlerini göstermektedir
 VAS(İ): İstirahatteki VAS skoru Grup K: Kontrol Grubu, Grup P: Parasetamol Grubu, Grup İ400: İbuprofen 400 mg Grubu, Grup İ800: İbuprofen 800 mg Grubu

Şekil 4.8. VAS(İ) skorlarının zamana göre değişimi

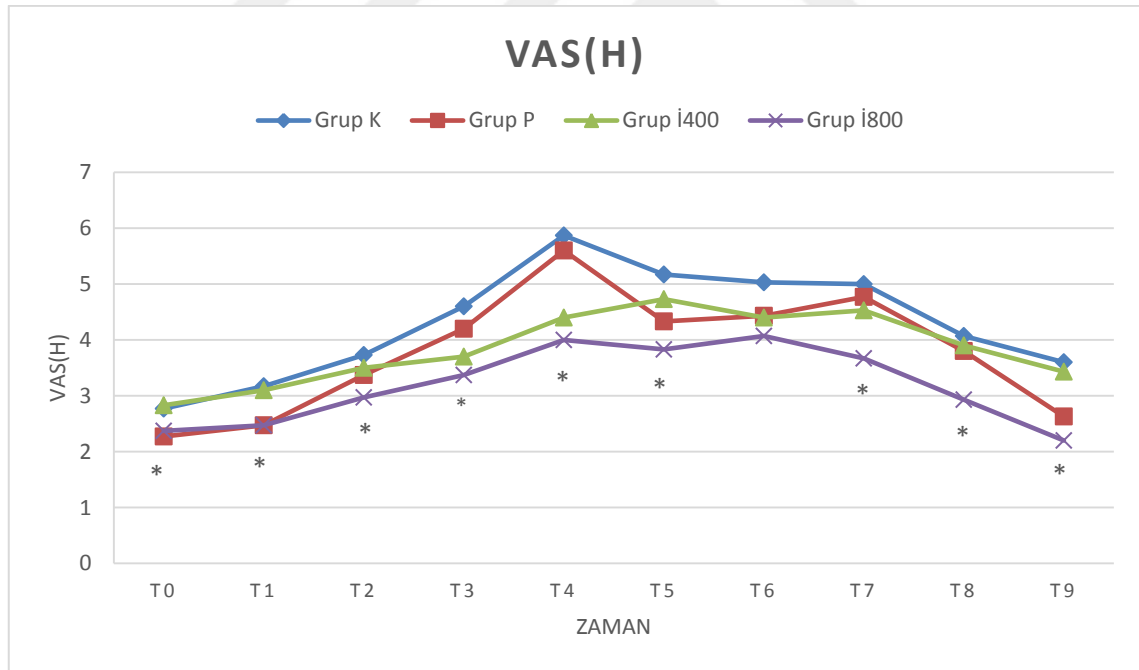
VAS(İ) skorlarına ait tüm zamanlarda yapılan tekrarlayan ölçümlerde gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.001$). Grupların çoklu karşılaştırmasında; VAS(İ) skorları açısından kontrol grubu parasetamol grubuna göre istatistiksel açıdan benzerdi ($p = 0.090$). Kontrol grubu VAS(İ) skorları ibuprofen 400 grubu ile istatistiksel açıdan birbirine benzerdi ($p = 0.070$). Kontrol grubu VAS(İ) skorları ibuprofen 800 grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p < 0.001$). Parasetamol grubu VAS(i) skorları ibuprofen 400 grubu ile istatistiksel açıdan benzerdi ($p = 0,974$). Parasetamol grubu VAS(i) skorları ibuprofen 800 grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p = 0,003$). İbuprofen 400 grubu VAS(İ) skorları İbuprofen 800 grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu. ($p = 0,002$) Gruplara ait VAS(İ) skorları Tablo 4.9'da ve gruplara ait VAS(İ) skorlarının zamanlara göre değişimi Şekil 4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.10. Gruplara ait VAS(H) skorları ve zamana göre değişimi

VAS(H)	Grup K (n=30, Ort)	Grup P (n=30, Ort)	Grup İ400 (n=30, Ort)	Grup İ800 (n=30, Ort)	P
T dilimi					<0,001
T0	2,77 ^a	2,27 ^{a,b}	2,83 ^b	2,37	0,002
T1	3,17 ^{a,b}	2,47 ^{a,c}	3,10 ^{c,d}	2,47 ^{b,d}	<0,001
T2	3,73 ^a	3,37	3,50 ^b	2,97 ^{a,b}	0,003
T3	4,60 ^{a,b}	4,20 ^c	3,70 ^a	3,37 ^{b,c}	<0,001
T4	5,87 ^{a,b}	5,60 ^{c,d}	4,40 ^{a,c}	4,00 ^{b,d}	<0,001
T5	5,17 ^a	4,33	4,73 ^b	3,83 ^{a,b}	<0,001
T6	5,03	4,43	4,40	4,07	0,176
T7	5,00 ^a	4,77	4,53	3,67 ^a	0,003
T8	4,07 ^a	3,80	3,90 ^b	2,93 ^{a,b}	0,003
T9	3,60 ^a	2,63 ^b	3,43 ^{b,c}	2,20 ^{a,c}	<0,001

Aynı üst harfler anlamlı fark bulunan grupları göstermektedir.

T0: Hasta derlenme ünitesine alındıktan sonraki ilk değer, T1: Derlenemedeki 10.dk, T2: Derlenemedeki 20.dk, T3: Derlenemedeki 30.dk, T4: Postoperatif 1.saat, T5: Postoperatif 2.saat, T6: Postoperatif 4.saat, T7: Postoperatif 6.saat, T8: Postoperatif 12.saat, T9: Postoperatif 24.saat



(*) Anlamlı fark bulunan zaman dilimlerini göstermektedir

VAS(H): Hareketteki VAS skoru, Grup K: Kontrol Grubu, Grup P: Parasetamol Grubu, Grup İ400: İbuprofen 400 mg Grubu, Grup İ800: İbuprofen 800 mg Grubu

Şekil 4.9. VAS(H) skorlarının zamana göre değişimi

VAS(H) skorlarına ait tüm zamanlarda yapılan tekrarlayan ölçümlerde gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0.001$). Grupların

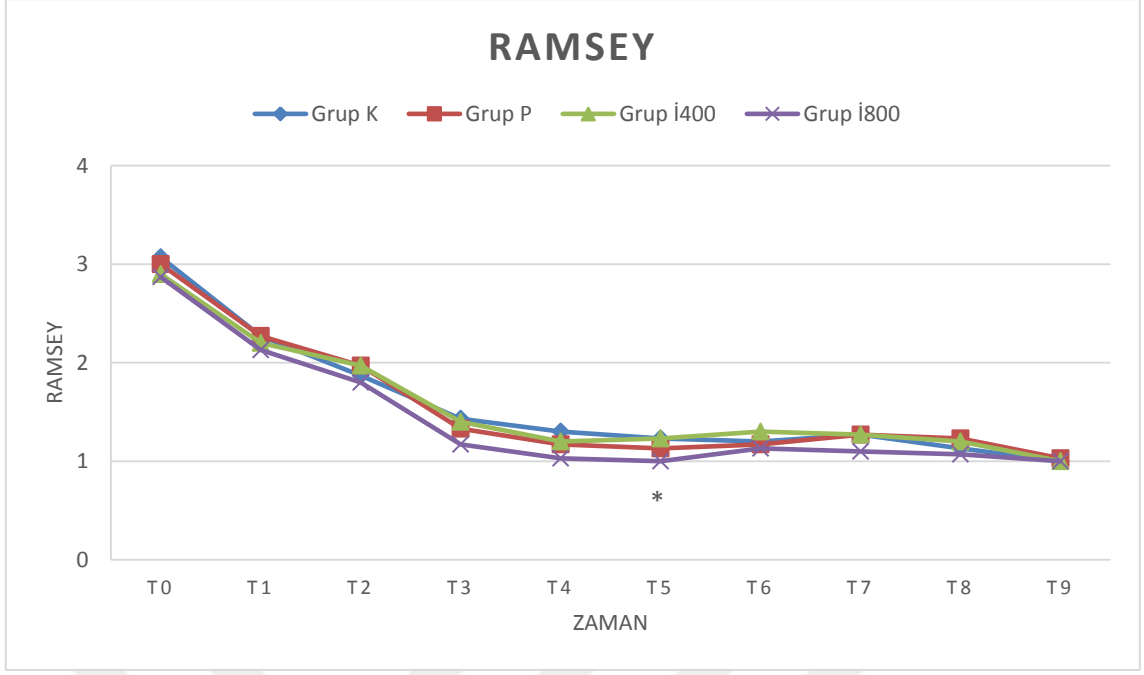
çoklu karşılaştırmasında; VAS(H) skorları açısından kontrol grubu parasetamol grubuyla istatistiksel açıdan benzer bulundu ($p=0.068$). Kontrol grubu VAS(H) skorları ibuprofen 400 grubu ile istatistiksel açıdan birbirine benzerdi ($p=0.168$). Kontrol grubu VAS(H) skorları ibuprofen 800 grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.001$). Parasetamol grubu VAS(H) skorları ibuprofen 400 grubu ile istatistiksel açıdan benzerdi ($p=0,998$). Parasetamol grubu VAS(H) skorları ibuprofen 800 grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.001$). İbuprofen 400 grubu VAS(H) skorları İbuprofen 800 grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu. ($p<0,001$) Gruplara ait VAS(H) skorları Tablo 4.10’da ve gruplara ait VAS(H) skorlarının zamanlara göre değişimi Şekil 4.9’da gösterilmiştir.

Tablo 4.11. Ramsey skorlarının gruplarlar arası karşılaştırması

RAMSEY	Grup K (n=30, Ort)	Grup P (n=30, Ort)	Grup İ400 (n=30, Ort)	Grup İ800 (n=30, Ort)	P
T dilimi					0,766
T0	3,07	3,00	2,90	2,87	0,332
T1	2,27	2,27	2,20	2,13	0,648
T2	1,87	1,97	1,97	1,80	0,443
T3	1,43	1,33	1,40	1,17	0,130
T4	1,30	1,17	1,20	1,03	0,058
T5	1,23 ^a	1,13	1,23 ^b	1,00 ^{a,b}	0,036
T6	1,20	1,17	1,30	1,13	0,409
T7	1,27	1,27	1,27	1,10	0,314
T8	1,13	1,23	1,20	1,07	0,301
T9	1,00	1,03	1,00	1,00	0,392

Aynı üst harfler anlamlı fark bulunan grupları göstermektedir.

T0: Hasta derlenme ünitesine alındıktan sonraki ilk değer, T1: Derlenemedeki 10.dk, T2: Derlenemedeki 20.dk, T3: Derlenemedeki 30.dk, T4: Postoperatif 1.saat, T5: Postoperatif 2.saat, T6: Postoperatif 4.saat, T7: Postoperatif 6.saat, T8: Postoperatif 12.saat, T9: Postoperatif 24.saat



(*) Anlamli fark bulunan zaman dilimlerini göstermektedir
 Grup K: Kontrol Grubu, Grup P: Parasetamol Grubu, Grup İ400: İbuprofen 400 mg Grubu, Grup İ800: İbuprofen 800 mg Grubu

Şekil 4.10. Ramsey skorlarının zamana göre değişimi

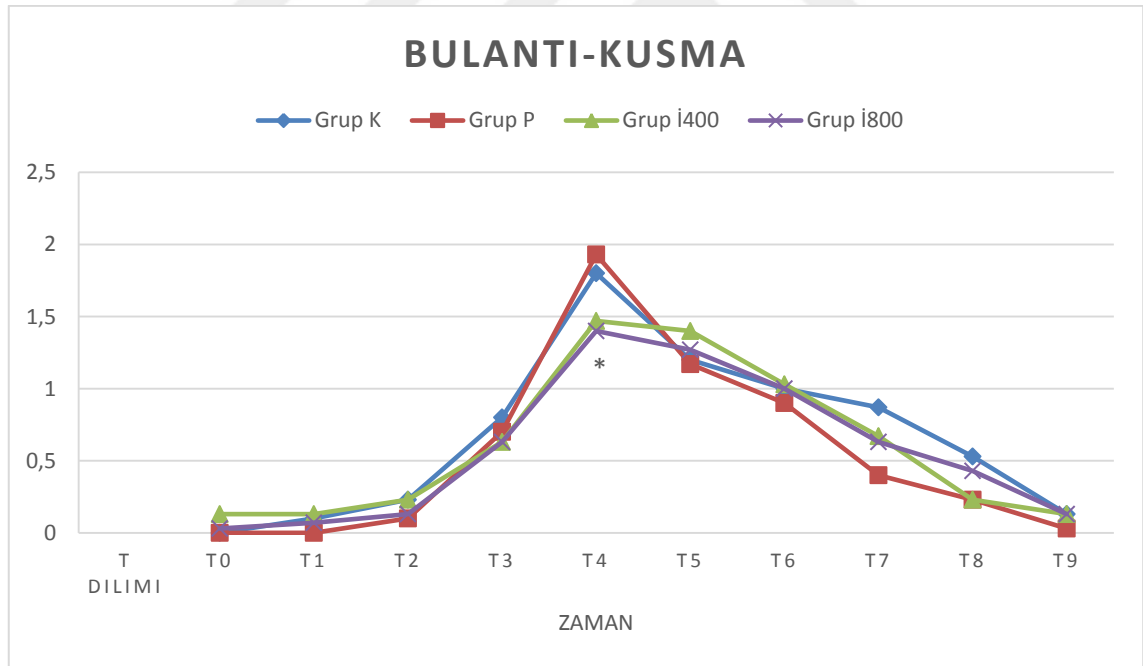
Ramsey değerlerine ait tüm zamanlarda yapılan tekrarlayan ölçümlerde grupların çoklu karşılaştırmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ($p=0,766$). T5 zaman diliminde kontrol grubu ve ibuprofen 400 grubunun Ramsey skalası ibuprofen 800 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0,036$). Gruplara ait Ramsey skorları Tablo 4.11’de ve gruplara ait Ramsey skorlarının zamanlara göre değişimi Şekil 4.10’da gösterilmiştir.

Tablo 4.12. Bulantı Kusma Skoru gruplar arası karşılaştırma

	Grup K (n=30, Ort)	Grup P (n=30, Ort)	Grup İ400 (n=30, Ort)	Grup İ800 (n=30, Ort)	P
T dilimi					0,017
T0	0	0	0,13	0,03	0,103
T1	0,10	0	0,13	0,07	0,244
T2	0,23	0,10	0,23	0,13	0,310
T3	0,80	0,70	0,63	0,63	0,566
T4	1,80	1,93 ^{a,b}	1,47 ^a	1,40 ^b	0,001
T5	1,20	1,17	1,40	1,27	0,178
T6	1,00	0,90	1,03	1,00	0,832
T7	0,87	0,40	0,67	0,63	0,088
T8	0,53	0,23	0,23	0,43	0,098
T9	0,13	0,03	0,13	0,13	0,602

Aynı üst harfler anlamlı fark bulunan grupları göstermektedir.

T0: Hasta derlenme ünitesine alındıktan sonraki ilk değer, T1: Derlenemedeki 10.dk, T2: Derlenemedeki 20.dk, T3: Derlenemedeki 30.dk, T4: Postoperatif 1.saat, T5: Postoperatif 2.saat, T6: Postoperatif 4.saat, T7: Postoperatif 6.saat, T8: Postoperatif 12.saat, T9: Postoperatif 24.saat



(*) Anlamlı fark bulunan zaman dilimlerini göstermektedir

Grup K: Kontrol Grubu, Grup P: Parasetamol Grubu, Grup İ400: İbuprofen 400 mg Grubu, Grup İ800: İbuprofen 800 mg Grubu

Şekil 4.11. Bulantı kusma skorlarının zamana göre değişimi

Bulantı kusma skoruna ait tüm zamanlarda yapılan tekrarlayan ölçümlerde grupların çoklu karşılaştırmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık

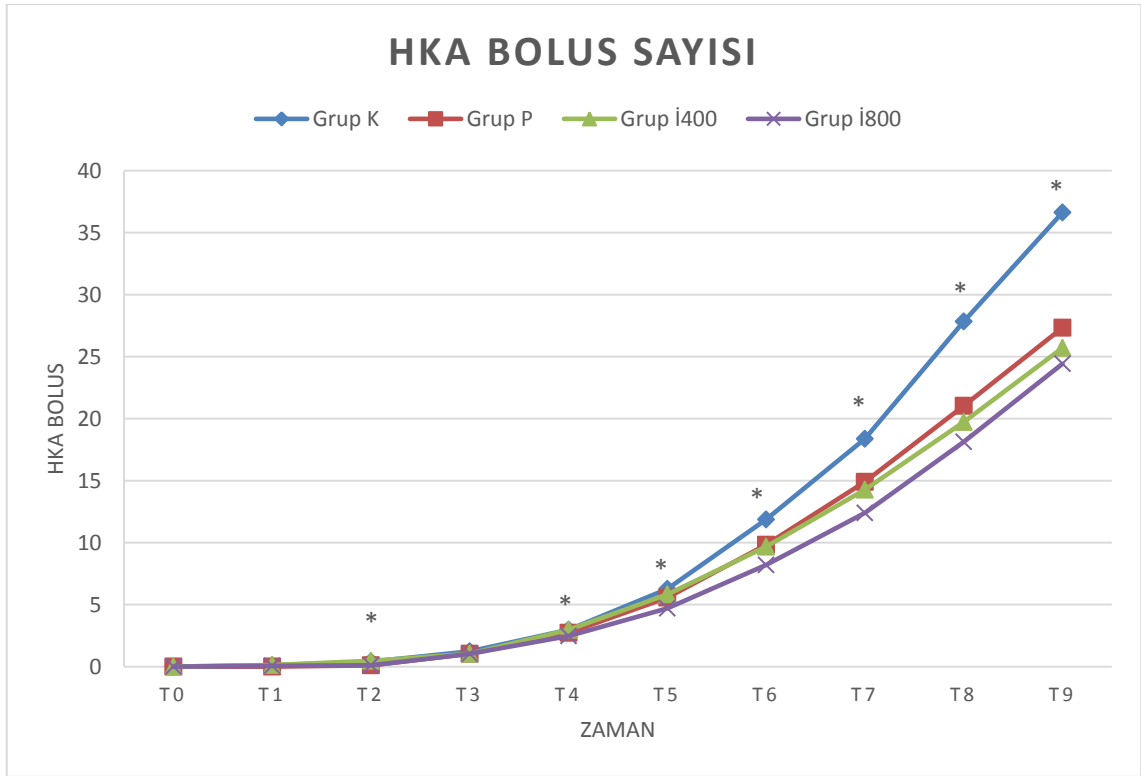
saptandı. ($p=0,017$). T4 zaman diliminde parasetamol grubunun bulantı kusma skoru, ibuprofen 400, ibuprofen 800 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0,001$). Geri kalan zaman dilimlerinde gruplar istatistiksel olarak birbirine benzerdi. Gruplara ait bulantı kusma skoru Tablo 4.12’de ve gruplara ait bulantı kusma skorlarının zamanlara göre değişimi Şekil 4.11’de gösterilmiştir.

Tablo 4.13. HKA’da gruplara ait bolus sayıları

	Grup K (n=30, Ort)	Grup P (n=30, Ort)	Grup İ400 (n=30, Ort)	Grup İ800 (n=30, Ort)	P
T dilimi					<0,001
T0	0	0	0	0	1,000
T1	0,10	0	0,13	0,07	0,779
T2	0,40 ^a	0,10 ^b	0,47 ^{b,c}	0,10 ^{a,c}	<0,001
T3	1,23	1,03	1,03	1,03	0,370
T4	2,97 ^a	2,73	2,97 ^b	2,47 ^{a,b}	0,039
T5	6,27 ^a	5,57	5,83 ^b	4,70 ^{a,b}	0,001
T6	11,87 ^{a,b}	9,83	9,67 ^a	8,20 ^b	0,001
T7	18,37 ^{a,b,c}	14,90 ^a	14,27 ^b	12,40 ^c	<0,001
T8	27,83 ^{a,b,c}	21,03 ^a	19,73 ^b	18,13 ^c	<0,001
T9	36,63 ^{a,b,c}	27,33 ^a	25,70 ^b	24,43 ^c	<0,001

Aynı üst harfler anlamlı fark bulunan grupları göstermektedir.

HKA: Hasta kontrollü analjezi, T0: Hasta derlenme ünitesine alındıktan sonraki ilk değer, T1: Derlenemedeki 10.dk, T2: Derlenemedeki 20.dk, T3: Derlenemedeki 30.dk, T4: Postoperatif 1.saat, T5: Postoperatif 2.saat, T6: Postoperatif 4.saat, T7: Postoperatif 6.saat, T8: Postoperatif 12.saat, T9: Postoperatif 24.saat



(*) Anlamli fark bulunan zaman dilimlerini göstermektedir
 Grup K: Kontrol Grubu, Grup P: Parasetamol Grubu, Grup İ400: İbuprofen 400 mg Grubu, Grup İ800: İbuprofen 800 mg Grubu

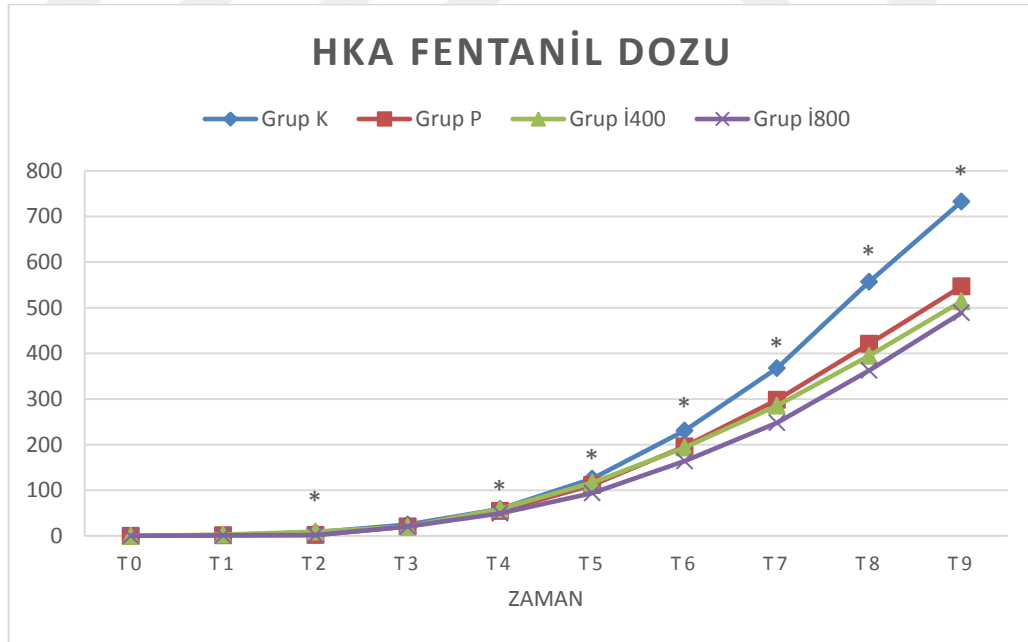
Şekil 4.12. HKA'da bolus sayılarının zamana göre değışimi

HKA'da bolus sayısına ait tüm zamanlarda yapılan tekrarlayan ölçümlerde grupların çoklu karşılaştırmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. ($p < 0,001$). Grupların çoklu karşılaştırmasında; HKA'da bolus sayıları açısından kontrol grubu parasetamol grubuna göre istatistiksel açıdan yüksek bulundu ($p < 0,001$) HKA'da bolus sayıları açısından kontrol grubu ibuprofen 400 grubuna göre istatistiksel açıdan yüksek bulundu ($p < 0,001$). HKA'da bolus sayıları açısından kontrol grubu ibuprofen 800 grubuna göre istatistiksel açıdan yüksek bulundu ($p < 0,001$). Parasetamol grubu ile ibuprofen 400 grubu istatistiksel olarak birbirine benzerdi ($p = 0,996$). Parasetamol grubu ile ibuprofen 800 grubu istatistiksel olarak birbirine benzerdi ($p = 0,343$). İbuprofen 400 grubu ile ibuprofen 800 grubu istatistiksel olarak birbirine benzerdi ($p = 0,492$). Gruplara ait HKA'da bolus sayıları Tablo 4.13'de ve gruplara ait HKA'da bolus sayılarının zamanlara göre değışimi Şekil 4.12'de gösterilmiştir.

Tablo 4.14. HKA'da fentanil dozu gruplar arası karşılaştırma

	Grup K (n=30, Ort)	Grup P (n=30, Ort)	Grup İ400 (n=30, Ort)	Grup İ800 (n=30, Ort)	P
T dilimi					<0,001
T0	0	0	0	0	1,000
T1	2,00	1,33	2,67	1,33	0,779
T2	8,00 ^a	2,00 ^b	9,33 ^{b,c}	2,00 ^{a,c}	<0,001
T3	24,67	20,67	20,07	20,67	0,325
T4	59,33 ^a	54,67	59,33 ^b	49,33 ^{a,b}	0,039
T5	125,33 ^a	111,33	116,67 ^b	94,00 ^{a,b}	0,001
T6	230,67 ^a	196,00	193,33	164,00 ^a	0,001
T7	367,33 ^{a,b,c}	298,00 ^a	285,33 ^b	248,00 ^c	<0,001
T8	556,67 ^{a,b,c}	420,67 ^a	394,67 ^b	362,67 ^c	<0,001
T9	732,67 ^{a,b,c}	546,67 ^a	514,00 ^b	488,67 ^c	<0,001

Aynı üst harfler anlamlı fark bulunan grupları göstermektedir. $p < 0,001$ = istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı



HKA: Hasta kontrollü analjezi, (*) Anlamlı fark bulunan zaman dilimlerini göstermektedir

Grup K: Kontrol Grubu, Grup P: Parasetamol Grubu, Grup İ400: İbuprofen 400 mg Grubu, Grup İ800: İbuprofen 800 mg Grubu

Şekil 4.13. HKA'da fentanil dozunun zamana göre değişimi

HKA'da verilen fentanil dozlarına ait tüm zamanlarda yapılan tekrarlayan ölçümlerde grupların çoklu karşılaştırmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Grupların çoklu karşılaştırmasında; kümülatif fentanil dozu açısından kontrol grubu parasetamol grubuna göre istatistiksel açıdan yüksek bulundu ($p<0,001$). HKA'da verilen kümülatif fentanil dozu açısından kontrol grubu ibuprofen 400 grubuna göre istatistiksel açıdan yüksek bulundu ($p<0,001$). HKA'da verilen kümülatif fentanil dozu açısından kontrol grubu ibuprofen 800 grubuna göre istatistiksel açıdan yüksek bulundu ($p<0,001$). Parasetamol grubu ile ibuprofen 400 grubu istatistiksel olarak birbirine benzerdi ($p=0,996$). Parasetamol grubu ile ibuprofen 800 grubu istatistiksel olarak birbirine benzerdi ($p=0,347$). İbuprofen 400 grubu ile ibuprofen 800 grubu istatistiksel olarak birbirine benzerdi ($p=0,496$). Gruplara ait HKA'da verilen fentanil dozu Tablo 4.14'te ve gruplara ait HKA'da fentanil dozlarının zamanlara göre değişimi Şekil 4.13'de gösterilmiştir.

Tablo 4.15. Postoperatif toplam fentanil dozu gruplar arası karşılaştırma

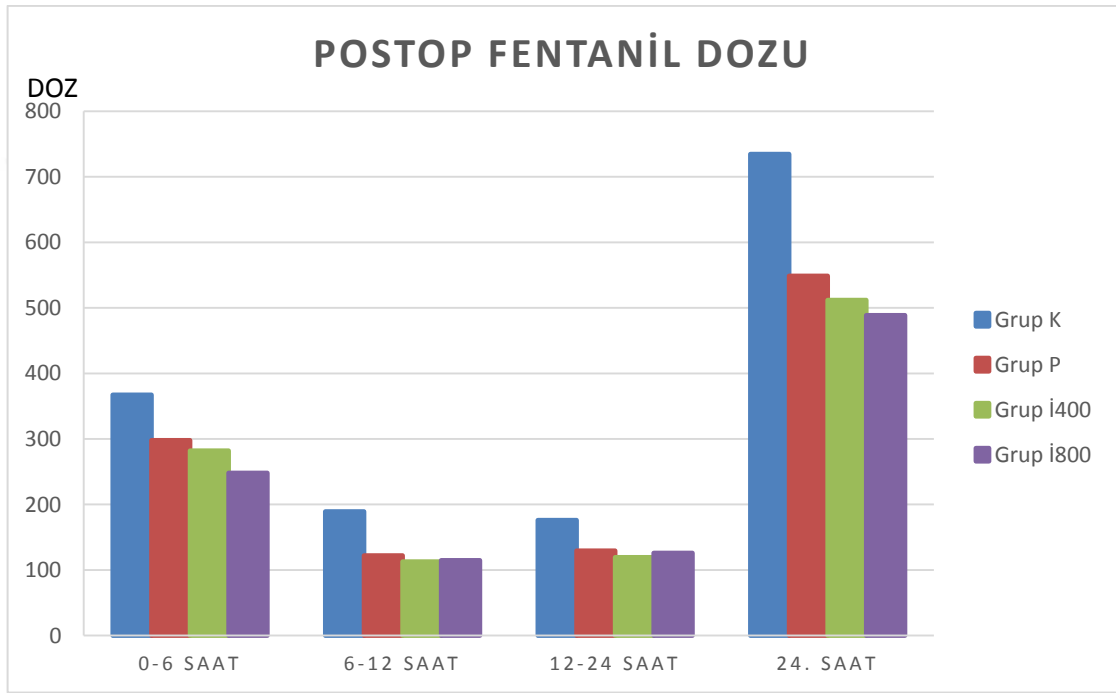
	Grup K (n=30, Ort)	Grup P (n=30, Ort)	Grup İ400 (n=30, Ort)	Grup İ800 (n=30, Ort)	P
0 – 6 saat	367,33 ^{a,b,c}	298,00 ^a	282,00 ^b	248,00 ^c	<0,001
6 – 12 saat	189,33 ^{a,b,c}	122,00 ^a	112,67 ^b	114,67 ^c	0,001
12 – 24 saat	176,00 ^{a,b,c}	129,33 ^a	119,33 ^b	126,00 ^c	0,006
24. saat	734,67 ^{a,b,c}	548,67 ^a	512,00 ^b	488,67 ^c	<0,001
Total					<0,001

Aynı üst harfler anlamlı fark bulunan grupları göstermektedir. $p<0,001$ = istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı

Grup K: Kontrol Grubu, Grup P: Parasetamol Grubu, Grup İ400: İbuprofen 400 mg Grubu, Grup İ800: İbuprofen 800 mg Grubu

Postoperatif toplam fentanil dozlarının belirlenen zaman aralıklarında gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,001$). Gruplar arası karşılaştırmanın yapıldığı tüm zaman dilimlerinde; kontrol grubunda verilen toplam fentanil dozu parasetamol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$), kontrol grubunda verilen toplam fentanil dozu ibuprofen 400 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$), ibuprofen 800 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek

bulundu ($p<0,001$). Gruplar arası karşılaştırmanın yapıldığı tüm zaman dilimlerinde verilen toplam fentanil dozları açısından; parasetamol grubu ile ibuprofen 400 grubu istatistiksel olarak birbirine benzerdi ($p=0,916$), parasetamol grubu ile ibuprofen 800 grubu istatistiksel olarak birbirine benzerdi ($p=0,669$), ibuprofen 400 grubu ile ibuprofen 800 grubu istatistiksel olarak birbirine benzerdi ($p=0,989$). Belirlenen zaman aralıklarında tüm gruplarda postoperatif toplam fentanil dozları Tablo 4.15'te ve toplam fentanil dozlarının belirlenen zaman aralıklarına göre değişimi Şekil 4.14'te gösterilmiştir.



(*) Anlamlı fark bulunan zaman dilimlerini göstermektedir

Grup K: Kontrol Grubu, Grup P: Parasetamol Grubu, Grup İ400: İbuprofen 400 mg Grubu, Grup İ800: İbuprofen 800 mg Grubu

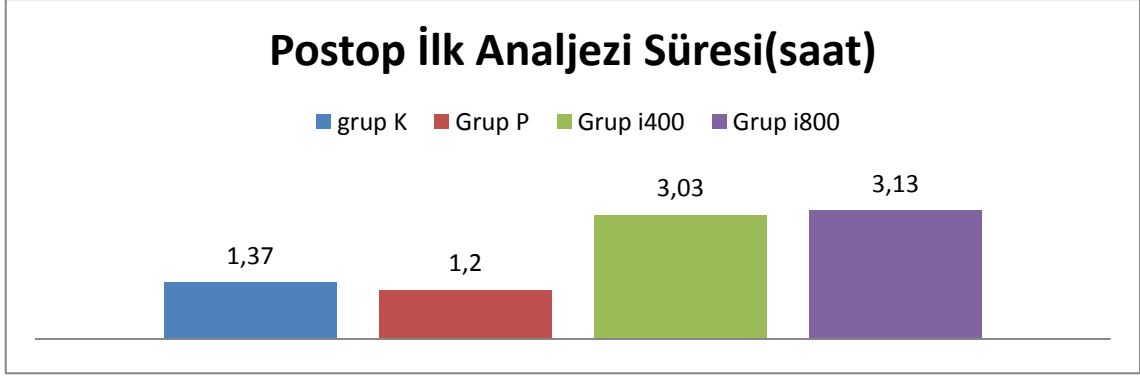
Şekil 4.14. Postoperatif toplam fentanil dozların zamana göre değişimi

Tablo 4.16. Postoperatif ilk analjezi süresi

	Grup K (n=30, Ort)	Grup P (n=30, Ort)	Grup İ400 (n=30, Ort)	Grup İ800 (n=30, Ort)	p
Postop İlk Analjezi Süresi(saat)	1,37 ^{a,b}	1,20 ^{cd}	3,03 ^{ac}	3,13 ^{bd}	<0,001

Aynı üst harfler anlamlı fark bulunan grupları göstermektedir. $p<0,001$ = istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı

Grup K: Kontrol Grubu, Grup P: Parasetamol Grubu, Grup İ400: İbuprofen 400 mg Grubu, Grup İ800: İbuprofen 800 mg Grubu



Grup K: Kontrol Grubu, Grup P: Parasetamol Grubu, Grup İ400: İbuprofen 400 mg Grubu, Grup İ800: İbuprofen 800 mg Grubu

Şekil 4.15. Postoperatif ilk analjezi süreleri

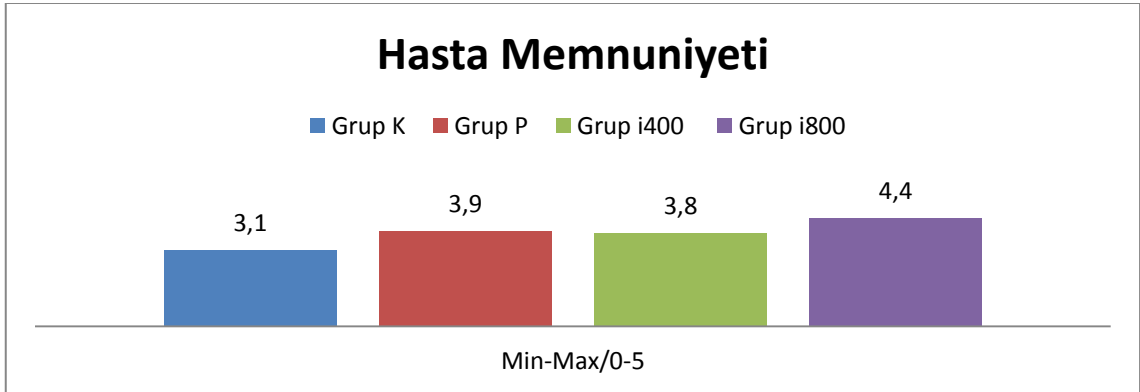
Postoperatif dönemde hastaların ek analjezik ihtiyaçlarının ilk süreleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0,001$). Tüm gruplara ait ilk ek analjezik istem süreleri Tablo 4.16’da ve Şekil 4.15’te gösterilmiştir.

Tablo 4.17. Hasta memnuniyetinin değerlendirilmesindeki ek ölçekler

	Grup K (n=30, Ort)	Grup P (n=30, Ort)	Grup İ400 (n=30, Ort)	Grup İ800 (n=30, Ort)	p
QoR 40 Skoru	113,70	115,27 ^a	110,33 ^a	112,43	0,051
Hasta Memnuniyeti(0-5)	3,10 ^{a,b,c}	3,90 ^{a,d}	3,80 ^{b,e}	4,40 ^{c,d,e}	<0,001
Ek Fentanil Dozu (mcg)	25,00 ^{a,b}	31,67 ^{c,d}	10,07 ^{a,c}	5,00 ^{b,d}	<0,001

Aynı üst harfler anlamlı fark bulunan grupları göstermektedir. $p < 0,001$ = istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı

QoR 40 Skoru: Quality of Recovery Skoru, Grup K: Kontrol Grubu, Grup P: Parasetamol Grubu, Grup İ400: İbuprofen 400 mg Grubu, Grup İ800: İbuprofen 800 mg Grubu



Grup K: Kontrol Grubu, Grup P: Parasetamol Grubu, Grup İ400: İbuprofen 400 mg Grubu, Grup İ800: İbuprofen 800 mg Grubu

Şekil 4.16. Hasta memnuniyeti

Postoperatif 24. saatte sözel olarak 0-5 arası bir skalada ölçülen hasta memnuniyetinin gruplar arası karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,001$). Postoperatif 24. Saate uygulanan QoR 40 Skoru (Memnuniyet-Derlenme Kalitesi Ölçeği) açısından ise gruplar istatistiksel olarak benzerdi ($p=0,051$). İntraoperatif ek fentanil dozunun gruplar arası karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir($p<0,001$). İbuprofen 800 grubu ve ibuprofen 400 grubunda kontrol ve parasetamol grubuna göre intraoperatif ek fentanil dozu ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir, kontrol ve parasetamol grubu istatistiksel olarak birbirine benzer bulunmuştur. Tüm gruplara ait memnuniyet ölçekleri ve ek fentanil dozu Tablo 4.17 ve Şekil 4.16'da gösterilmiştir.

Tablo 4.18. Apfel skoru ve toplam antiemetik uygulama arasındaki ilişki

Apfel Skoru	Hasta Sayısı (n)	Antiemetik Sayı (ort)	p
2	51	0,78	<0,001
3	60	1,10	
4	9	1,55	

$p<0,001$ = istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı

Apfel skoru ile antiemetik uygulama arasındaki ilişki karşılaştırıldığında Apfel skorundaki artışla antiemetik uygulama sayısının arttığı izlenmektedir. İki parametre arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p <0,001$). Apfel skoru ve toplam antiemetik uygulama arasındaki ilişki Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 4.19. Apfel Skoru ve Bulantı Kusma Skoru arasındaki korelasyon (Spearman Korelasyonu)

	Korelasyon Katsayısı(r)	p
T dilimi		
T0	0,043	0,657
T1	0,229	0,012
T2	0,323	<0,001
T3	0,186	0,042
T4	0,050	0,586
T5	0,249	0,006
T6	0,017	0,853
T7	0,262	0,004
T8	0,315	<0,001
T9	0,221	0,015

T0: Hasta derlenme ünitesine alındıktan sonraki ilk değer, T1: Derlenemedeki 10.dk, T2: Derlenemedeki 20.dk, T3: Derlenemedeki 30.dk, T4: Postoperatif 1.saat, T5: Postoperatif 2.saat, T6: Postoperatif 4.saat, T7: Postoperatif 6.saat, T8: Postoperatif 12.saat, T9: Postoperatif 24.saat

Apfel skoru ile bulantı-kusma arasındaki korelasyona bakıldığında T1 ($r=0,229$, $p=0,012$), T2 ($r=0,323$, $p<0,001$), T3 ($r=0,186$, $p=0,042$), T5 ($r=0,249$, $p=0,006$), T7 ($r=0,262$, $p=0,004$), T8 ($r=0,315$, $p<0,001$), T9 ($r=0,221$, $p=0,015$) zaman dilimlerinde Apfel skoru ile bulantı-kusma skoru arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlendi. Korelasyon Tablo 4.19'da gösterilmiştir.

Tablo 4.20. Fentanil dozu ile Bulantı-Kusma Skoru arasındaki korelasyon

	Korelasyon Katsayısı (r)	p
T dilimi		
T0	-	-
T1	0,019	0,835
T2	0,238	0,009
T3	0,167	0,068
T4	0,006	0,947
T5	0,006	0,950
T6	0,113	0,217
T7	0,100	0,279
T8	0,007	0,938
T9	0,086	0,349

Fentanil dozu ile Bulantı-Kusma Skoru arasındaki korelasyona bakıldığında T2 (r=0,238, p=0,009) zaman diliminde pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlendi. Diğer zaman dilimlerinde fentanil dozu ile Bulantı-Kusma Skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmedi.

Tablo 4.21. Antiemetik uygulamanın gruplararası karşılaştırma

	Grup K n (%)	Grup P n (%)	Grup İ400 n (%)	Grup İ800 n (%)	P
T dilimi					
T0	0	0	0	0	-
T1	0	0	0	0	-
T2	0	0	0	0	-
T3	0	0	0	0	-
T4	21 (70,0) ^{a,b}	26 (86,7) ^{c,d}	12 (40,0) ^{a,c}	13 (43,3) ^{b,d}	<0,001
T5	3 (10,0)	4 (13,3)	2 (6,7)	3 (10,0)	0,974
T6	3 (10,0)	2 (6,7)	3 (10,0)	4 (13,3)	0,974
T7	3 (10,0)	3 (10,0)	4 (13,3)	2 (6,7)	0,974
T8	1 (3,3)	1 (3,3)	0 (0)	2 (6,7)	0,901
T9	1 (3,3)	0 (0)	0 (0)	1 (3,3)	1,000

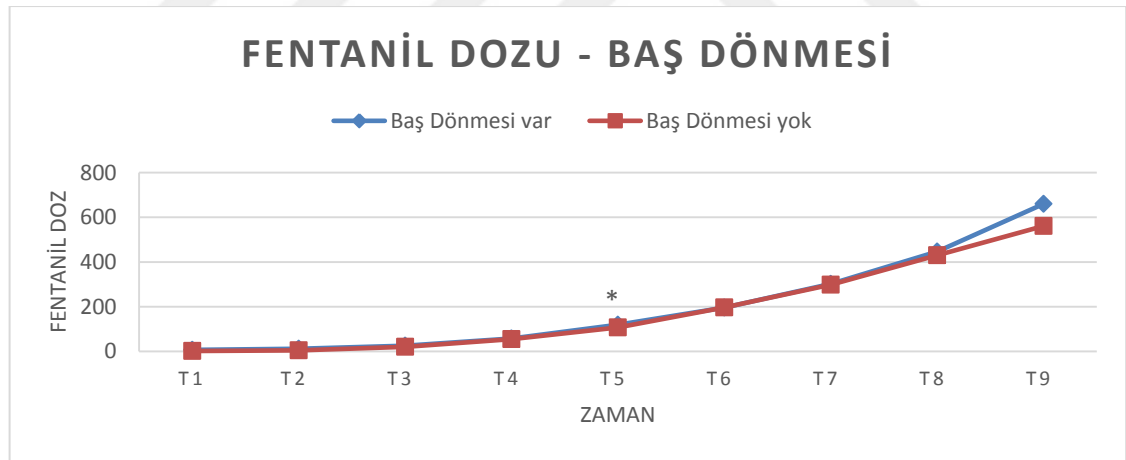
Aynı üst harfler anlamlı fark bulunan grupları göstermektedir. p<0,001= istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı

Tüm zamanlarda yapılan tekrarlayan ölçümler ile gruplar karşılaştırıldığında T4 zaman diliminde kontrol ve parasetamol gruplarında antiemetik uygulaması, ibuprofen 400 ve ibuprofen 800 gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$). Diğer zaman dilimlerinde antiemetik uygulaması gruplar arasında istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. Antiemetik uygulamanın gruplararası karşılaştırması Tablo 4.22’de gösterilmiştir.

Tablo 4.22. Fentanil dozu(mcg) ile baş dönmesi arasındaki ilişki

Baş Dönmesi			
	Var	Yok	p
T dilimi	Fentanil dozu-mcg (Ort)	Fentanil dozu-mcg (Ort)	
T0 _{FENTANİL}	0	0	-
T1 _{FENTANİL}	6,67	1,71	0,489
T2 _{FENTANİL}	12,0	5,04	0,324
T3 _{FENTANİL}	25,56	20,80	0,158
T4 _{FENTANİL}	57,89	54,63	0,233
T5 _{FENTANİL}	119,15	107,12	0,028
T6 _{FENTANİL}	195,60	196,29	0,684
T7 _{FENTANİL}	301,82	298,42	0,674
T8 _{FENTANİL}	446,92	430,00	0,585
T9 _{FENTANİL}	660,0	561,47	0,200

p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



(*) Anlamlı fark bulunan zaman dilimlerini göstermektedir

Grup K: Kontrol Grubu, Grup P: Parasetamol Grubu, Grup İ400: İbuprofen 400 mg Grubu, Grup İ800: İbuprofen 800 mg Grubu

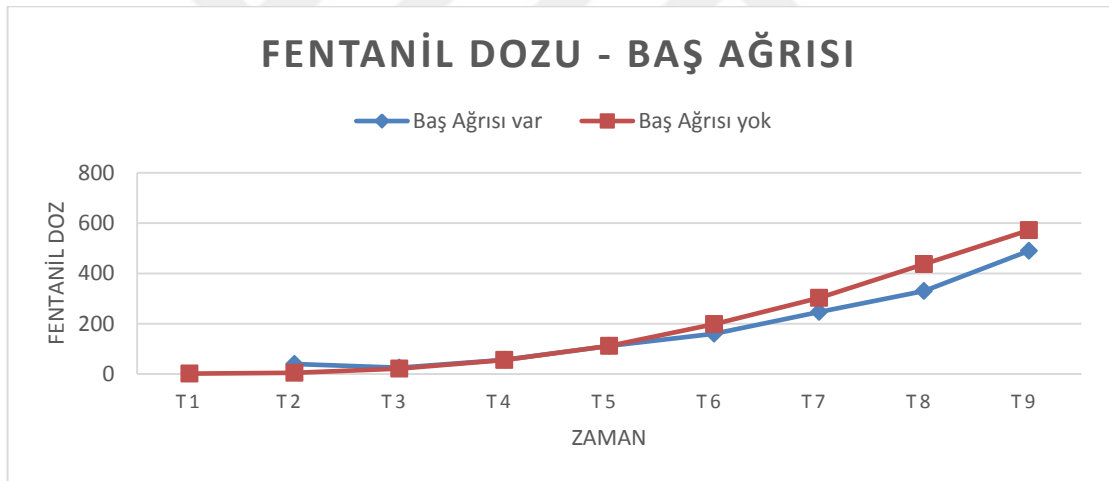
Şekil 4.17. Fentanil dozu baş dönmesi arasındaki ilişki

Baş dönmesi olan ve olmayan tüm hastalar karşılaştırıldığında Fentanil dozu(mcg) ile baş dönmesi arasında T5 ($p=0,028$) zaman dilimi dışında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

Tablo 4.23. Fentanil dozu baş ağrısı arasındaki ilişki

T dilimi	Baş Ağrısı		p
	Var	Yok	
	Fentanil dozu-mcg (Ort)	Fentanil dozu-mcg (Ort)	
T ₀ FENTANİL	-	-	-
T ₁ FENTANİL	-	1,83	-
T ₂ FENTANİL	40,00	5,04	0,017
T ₃ FENTANİL	25,00	21,40	0,333
T ₄ FENTANİL	56,67	55,61	0,870
T ₅ FENTANİL	111,43	111,86	0,986
T ₆ FENTANİL	160,00	198,23	0,176
T ₇ FENTANİL	246,67	302,46	0,147
T ₈ FENTANİL	330,00	437,24	0,130
T ₉ FENTANİL	490,00	571,86	0,512

p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Grup K: Kontrol Grubu, Grup P: Parasetamol Grubu, Grup İ400: İbuprofen 400 mg Grubu, Grup İ800: İbuprofen 800 mg Grubu

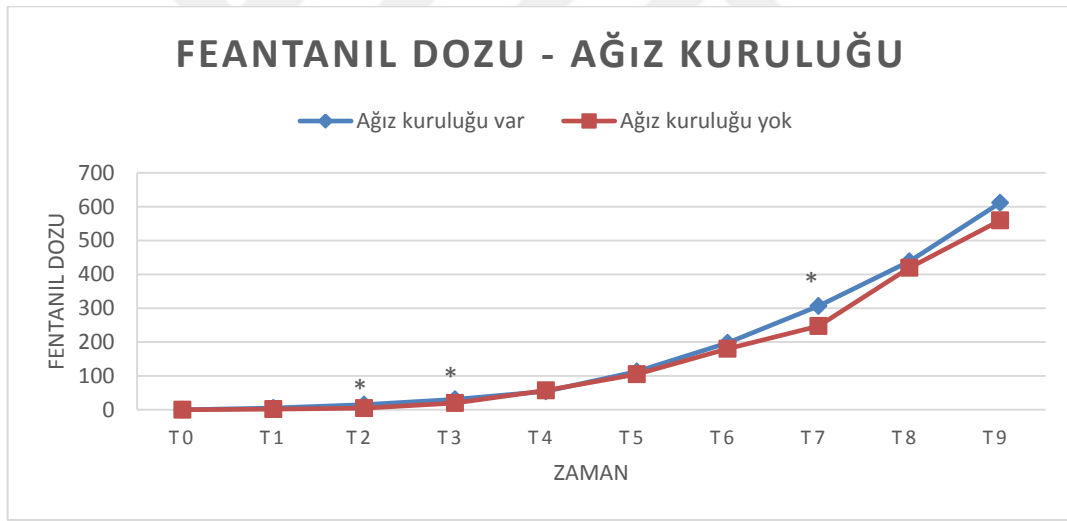
Şekil 4.18. Fentanil dozu baş ağrısı arasındaki ilişki

Baş ağrısı olan ve olmayan tüm hastalar karşılaştırıldığında Fentanil dozu(mcg) ile baş ağrısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

Tablo 4.24. Fentanil dozu ağız kuruluğu arasındaki ilişki

T dilimi	Ağız Kuruluğu		p
	Var	Yok	
	Fentanil dozu-mcg (Ort)	Fentanil dozu-mcg (Ort)	
T0 _{FENTANİL}	0	0	
T1 _{FENTANİL}	5,00	1,72	0,266
T2 _{FENTANİL}	15,00	4,64	0,001
T3 _{FENTANİL}	30,59	20,02	<0,001
T4 _{FENTANİL}	54,33	57,00	0,301
T5 _{FENTANİL}	113,20	105,00	0,288
T6 _{FENTANİL}	197,78	180,00	0,391
T7 _{FENTANİL}	306,60	247,14	0,036
T8 _{FENTANİL}	438,44	419,33	0,517
T9 _{FENTANİL}	611,54	559,15	0,176

p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



(*) Anlamlı fark bulunan zaman dilimlerini göstermektedir

Grup K: Kontrol Grubu, Grup P: Parasetamol Grubu, Grup İ400: İbuprofen 400 mg Grubu, Grup İ800: İbuprofen 800 mg Grubu

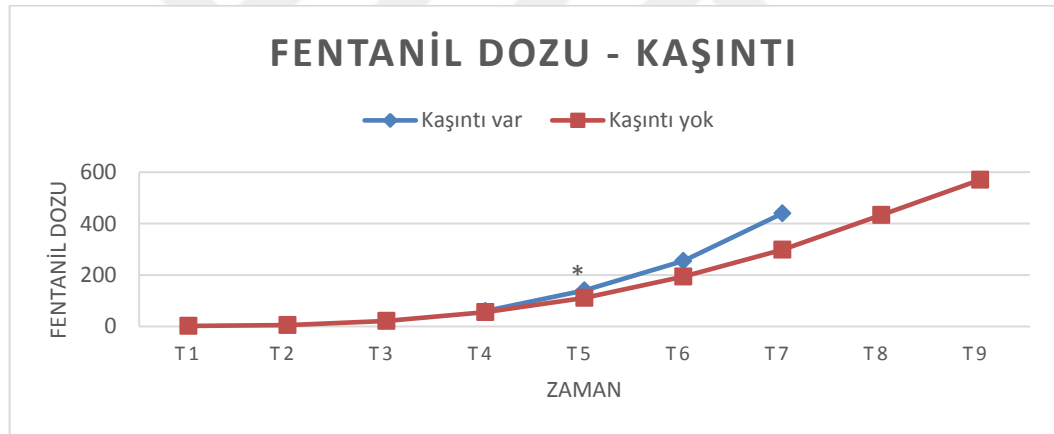
Şekil 4.19. Fentanil dozu ağız kuruluğu arasındaki ilişki

Ağız kuruluğu olan ve olmayan tüm hastalar karşılaştırıldığında Fentanil dozu(mcg) ile ağız kuruluğu arasında T2 ($p=0,001$), T3 ($p<0,001$), T7 ($p=0,036$) zaman dilimleri dışında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

Tablo 4.25. Fentanil dozu(mcg) ile kaşıntı arasındaki ilişki

T dilimi	Kaşıntı		p
	Var	Yok	
	Fentanil dozu-mcg (Ort)	Fentanil dozu-mcg (Ort)	
T0 _{FENTANİL}	-	-	
T1 _{FENTANİL}	-	1,83	
T2 _{FENTANİL}	-	5,33	
T3 _{FENTANİL}	-	21,52	
T4 _{FENTANİL}	60,00	55,63	0,800
T5 _{FENTANİL}	140,00	110,86	0,025
T6 _{FENTANİL}	255,00	193,97	0,098
T7 _{FENTANİL}	440	298,49	0,217
T8 _{FENTANİL}	-	433,67	-
T9 _{FENTANİL}	-	570,50	-

p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



(*) Anlamlı fark bulunan zaman dilimlerini göstermektedir

Grup K: Kontrol Grubu, Grup P: Parasetamol Grubu, Grup İ400: İbuprofen 400 mg Grubu, Grup İ800: İbuprofen 800 mg Grubu

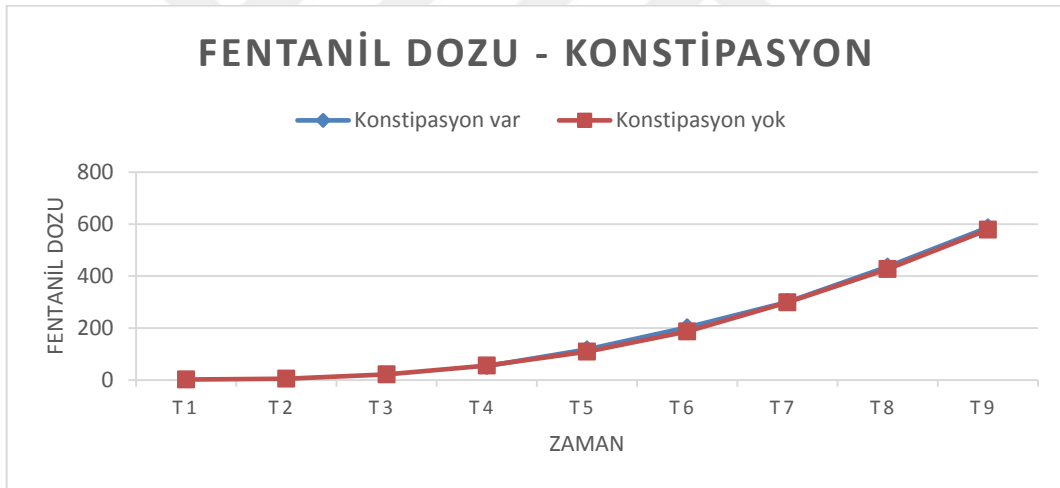
Şekil 4.20. Fentanil dozu(mcg) ile kaşıntı arasındaki ilişki

Kaşıntısı olan ve olmayan tüm hastalar karşılaştırıldığında Fentanil dozu(mcg) ile kaşıntı arasında T5 ($p= 0,025$) zaman dilimi dışında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

Tablo 4.26. Fentanil dozu(mcg) ile konstipasyon arasındaki ilişki

T dilimi	Konstipasyon		p
	Var	Yok	
	Fentanil dozu-mcg (Ort)	Fentanil dozu-mcg (Ort)	
T0 _{FENTANİL}	-	-	-
T1 _{FENTANİL}	-	1,83	-
T2 _{FENTANİL}	-	5,33	-
T3 _{FENTANİL}	-	21,52	-
T4 _{FENTANİL}	54,00	55,82	0,763
T5 _{FENTANİL}	117,50	109,00	0,176
T6 _{FENTANİL}	202,57	186,80	0,152
T7 _{FENTANİL}	300,00	298,71	0,921
T8 _{FENTANİL}	436,09	427,27	0,758
T9 _{FENTANİL}	587,16	578,79	0,750

p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



(*) Anlamlı fark bulunan zaman dilimlerini göstermektedir

Grup K: Kontrol Grubu, Grup P: Parasetamol Grubu, Grup İ400: İbuprofen 400 mg Grubu, Grup İ800: İbuprofen 800 mg Grubu

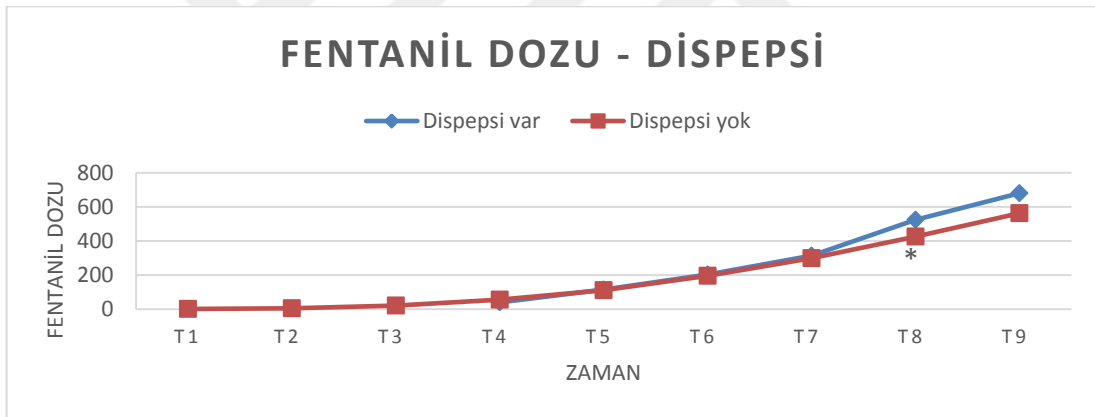
Şekil 4.21. Fentanil dozu(mcg) ile konstipasyon arasındaki ilişki

Konstipasyonu olan ve olmayan tüm hastalar karşılaştırıldığında Fentanil dozu(mcg) ile konstipasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

Tablo 4.27. Fentanil dozu(mcg) ile dispepsi arasındaki ilişki

T dilimi	Dispepsi		p
	Var	Yok	
	Fentanil dozu-mcg (Ort)	Fentanil dozu-mcg (Ort)	
T0 _{FENTANİL}	-	-	-
T1 _{FENTANİL}	-	1,83	-
T2 _{FENTANİL}	-	5,33	-
T3 _{FENTANİL}	-	21,52	-
T4 _{FENTANİL}	40,00	55,80	0,367
T5 _{FENTANİL}	115,00	111,72	0,881
T6 _{FENTANİL}	203,33	195,61	0,913
T7 _{FENTANİL}	314,29	298,76	0,813
T8 _{FENTANİL}	524,44	426,31	0,041
T9 _{FENTANİL}	680,00	562,68	0,065

p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



(*) Anlamlı fark bulunan zaman dilimlerini göstermektedir

Grup K: Kontrol Grubu, Grup P: Parasetamol Grubu, Grup İ400: İbuprofen 400 mg Grubu, Grup İ800: İbuprofen 800 mg Grubu

Şekil 4.22. Fentanil dozu(mcg) ile dispepsi arasındaki ilişki

Dispepsisi olan ve olmayan tüm hastalar karşılaştırıldığında Fentanil dozu(mcg) ile dispepsi arasında T8 ($p= 0,041$) zaman dilimi dışında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda, total abdominal histerektomi uygulanan 120 hastada prospektif, randomize, çift-kör ve plasebo kontrollü olarak tek doz preemptif intravenöz ibuprofen ve parasetamolün postoperatif ağrı skorları, opioid tüketimine etkisi, opioidlerle ilişkili yan etkileri ve hasta memnuniyeti üzerine olan etkileri incelendi. Gruplar; ASA sınıflandırması, yaş, cinsiyet, kilo, boy, vücut kitle indeksi, operasyon tipi, anestezi ve cerrahi süreleri, labaratuvar verileri ve sevofloran tüketimi açısından birbirine benzerdi. Ayrıca gruplar KAH, SAB, OAB, DAB, SPO₂ ve ETCO₂ açısından birbirine benzerdi. VAS(İ) ve VAS(H) skorları kontrol, parasetamol ve İbuprofen 400 grubunda birbirine benzerdi ancak ibuprofen 800 grubu diğer gruplara göre anlamlı şekilde düşüktü. Postoperatif 1. saatteki VAS(İ) ve VAS(H) skorları ise İbuprofen 800 ve İbuprofen 400 grubunda, kontrol ve parasetamol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü, fakat İbuprofen 800 grubu ve İbuprofen 400 grubu birbirine benzerdi. Postoperatif ilk analjezi süresi İbuprofen 800 ve İbuprofen 400 grubunda Kontrol ve Parasetamol grubuna göre anlamlı şekilde uzun iken İbuprofen 800 grubu ve İbuprofen 400 grubu birbirine benzerdi. İntraoperatif ek fentanil dozu ihtiyacı İbuprofen 800 grubu ve İbuprofen 400 grubunda kontrol ve Parasetamol grubuna göre anlamlı olarak düşük iken Kontrol ve Parasetamol grubu istatistiksel olarak birbirine benzerdi. Postoperatif 1. saatteki ek analjezik ihtiyacı nedeniyle meperidin uygulama oranı İbuprofen 800 grubu ve İbuprofen 400 grubunda Kontrol ve Parasetamol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. HKA'da bolus sayısı ve HKA'da toplam fentanil tüketimi İbuprofen 800, İbuprofen 400 ve Parasetamol grubunda birbirine benzerdi ancak Kontrol grubunda diğer gruplara göre anlamlı şekilde yüksekti. Postoperatif 0-6 saat, 6-12 saat, 12-24 saat ve 24. saatteki toplam fentanil dozu İbuprofen 800, İbuprofen 400 ve Parasetamol grubunda birbirine benzerdi ancak Kontrol grubunda diğer gruplara göre anlamlı şekilde yüksekti. Hasta memnuniyeti Kontrol grubunda diğer tüm gruplardan düşüktü. En yüksek hasta memnuniyeti İbuprofen 800 grubunda kaydedildi, İbuprofen 400 ve Parasetamol grubu birbirine benzerdi. Ramsey Sedasyon Skalası tüm gruplarda benzerdi. Fentanil dozu ile opioidlere bağlı bulantı-kusma, baş ağrısı, baş dönmesi, kaşıntı, konsitipasyon ve dispepsi gibi yan etkiler arasında pozitif korelasyon saptanmadı. Hiçbir hastada konfüzyon, desatürasyon ve solunum depresyonu gelişmedi.

Analjezi tedavisi için evrensel bir haktır. Bu konudaki tedavi modaliteleri ve müdahalelerindeki ilerlemelere rağmen, postoperatif ağrı yönetimindeki eksiklikler önemli bir sorun olarak devam etmektedir. Cerrahi sonrası, hastaların %66'sı taburculuk sırasında, %9'u iki hafta sonra orta ve şiddetli ağrı yaşar. Günübirlik cerrahilerde ise orta ve şiddetli ağrı deneyimi, yapılan cerrahi müdahaleye göre %25–65 oranında değişim göstermektedir (59).

Postoperatif ağrı yönetimi tek başına opioid kullanımından uzaklaşıp adjuvan tedavi yöntemleri olarak çeşitli farmakolojik alternatiflerin kullanılmasına bununla beraber akut ve kronik ağrıyı önlemek için nonfarmakolojik ve girişimsel yöntemlerin eklenmesine doğru gelişmiştir. Operasyon öncesinde uygulanacak olan ağrı tedavisi yöntemi ile operasyon sırası ve sonrasında oluşabilecek daha yoğun ve hatta kronik ağrı gelişimine azaltma düşüncesine preemptif analjezi denilmektedir. En temel özelliği antinosiseptif tedavinin cerrahi insizyondan öncesinde başlanmasıdır. Neredeyse bir asır önce, Crile ilk önce intraoperatif doku hasarı ile akut ağrının yoğunlaşması ve uzun süreli postoperatif ağrı arasındaki olası ilişkiyi tanımlamıştır (60). Wall, preemptif preoperatif analjezi kavramını ilk olarak 1988'de önererek preemptif analjezi ile afferent impulsların iletilmesi sürecinde ortaya çıkacak değişimlerin önlenerek hipersensitizasyonun ve postoperatif ağrının şiddetlenmesinin önlenebileceğini belirtmektedir(61). Fakat sonradan yapılan çalışmalarla preinsizyonel ağrı tedavisi ile sağlanan nosiseptif afferent bloğun etkisi geçtiğinde cerrahi alandan kalkan uyarıların santral sensitizasyonu yeniden tetikleyebildiği gösterilmiş. Böylece santral sensitizasyonu tetikleyen tek olayın cerrahi insizyon olmadığı ifade edilmiştir. Hastanın preoperatif var olan ağrısı, postoperatif oluşan noksiyoz inputlar, nöromodülatörlere bağlı gelişen inflamatuvar süreç, ektopik nöronal aktivite santral sensitizasyona ve dolayısıyla akut ağrının hem daha yoğun hem de daha uzun süreli hissedilmesine neden olmaktadır(62).

Preemptif analjezi kavramı, ağrı temel bilimindeki gelişmelere ve araştırmalara ve kanıta dayalı klinik araştırmalara dayanmaktadır. Artık rafine edilmiş ve daha geniş bir konsepte evrilmiştir. Çok büyük miktarda deneysel veri ve çalışmalar cerrahiden önce uygulanan çeşitli antinosiseptif tekniklerin, cerrahiden sonra uygulamaya kıyasla merkezi sensitizasyon fenomenini azaltmada daha etkili olduğunu göstermiştir (63). Bizim çalışmamızın aksine preemptif analjezinin ameliyat sonrası ağrı tedavisinde etkili olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (64). İnsanlarda birçok preemptif analjezik

rejimi denenmiştir. İntravenöz opioid dozlarını, periferik sinir bloklarını, cerrahi bölgenin lokal infiltrasyonunu, opioidlerin ve lokal anesteziğin epidural uygulamasını, farklı reseptör ve ağrı iletim yollarını hedef alan parasetamol, NSAİİ, NMDA reseptör antagonistlerini veya multimodal kombinasyonlarını karşılaştıran geniş bir literatür mevcuttur(65). Biz çalışmamızda cerrahi insizyondan 15 dk önce farklı reseptör ve ağrı iletim yollarını hedef alan parasetamol ve ibuprofeni ayrıca ideal etkin dozajı saptamak amacıyla ibuprofenin 400 mg ve 800 mg'lık farklı dozlarını plasebo grubuyla karşılaştırarak preemptif analjezik müdahalelerin postoperatif ağrı skorlarını azaltma, ek postoperatif analjezik gereksinimini azaltma ve ilk kurtarma analjezi süresini uzatma yeteneğini değerlendirmek üzere tasarladık.

Literatür taramalarında görülmektedir ki preemptif uygulamalar ile alakalı yapılan çalışmalarda daha çok ağrı skorları, opioid tüketimleri ve ilk kurtarma analjezik süresi karşılaştırılmıştır. Moiniche ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada preemptif alanda yapılan 80 randomize kontrollü çalışmayı gözden geçirmişler ve grupları NSAİİ'ler, intravenöz opioidler, parenteral NMDA reseptörü antagonistleri, epidural analjezi (tek doz veya sürekli), kaudal analjezi ve periferik lokal anesteziğin olarak bölmüşlerdir. Ameliyattan sonraki ilk 24 saat süresindeki ağrı skorlarının ortalaması kullanmışlar ve analjezin ortak özelliği olarak preemptif analjezinin türü ne olursa olsun, analjezinin zamanlamasının postoperatif ağrı kontrolünün kalitesini etkilememesi sonucuna varmışlardır. Özellikle preemptif tek doz (kısa süreli) analjezik tedavisinin postoperatif ağrı paterni üzerinde insizyondan sonra verilen analjezik tedavisine kıyasla hiçbir üstünlüğü olmadığı sonucuna varmışlar. Postoperatif döneme kadar uzanan preemptif sürekli epidural tedaviyi araştıran sekiz araştırmadan sadece üçünün, belirli zaman noktalarında ağrıyı iyileştirdiğini göstermişlerdir (66). Ek olarak, Dahl ve ark. tarafından yapılan çalışmada ağrı skorları ve analjezik gereksinimler karşılaştırılmış, ameliyat öncesi başlanan analjezik müdahalelerin ameliyat sonrası analjezik müdahaleye kıyasla ağrı skorlarında veya analjezik gereksinimlerinde anlamlı bir azalma sağlamadığını bildirilmişler (67).

Literatürdeki büyük bir meta-analizde, Ong ve arkadaşları 66 çalışmayı birleştirmişler (toplam n=3.261) ve bunları “postoperatif ağrı şiddeti”, “ek analjezik” ve “ilk analjezik süresi” gibi analjezik müdahale türüne ve sonuç ölçütlerine göre katmanlandırmışlar. Yazarlar, ağrı kontrolü için uygulanan preemptif tedavide en güçlü analjezik etkinin epidural analjezi olduğunu, ardından nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar

ve lokal anesteziye yara infiltrasyonu olduğunu bulmuşlardır. Preemptif epidural analjezi her üç sonuç değişkeninde de tutarlı olumlu iyileşmeler sağlamış. Preemptif lokal anesteziye yara infiltrasyonu ve NSAİİ uygulaması analjezik tüketimini ve ilk kurtarma analjezi süresini iyileştirmiş, ancak postoperatif ağrı skorlarını iyileştirmemiş. Preemptif opioidler ve sistemik NMDA antagonistlerini ise etkili bulmamışlardır (64).

Ong ve arkadaşları ile Moiniche ve arkadaşları tarafından yapılan yakın tarihli iki büyük sistematik meta-analizler büyük ölçüde çalışmaktadır. Ong ve arkadaşları tarafından yapılan meta-analiz, 2001'den 2003'e kadar Moiniche ve arkadaşlarının sadece 2000'e kadar yayınlanmış çalışmalarını içeren derlemesine dahil olmayan 10 yeni çalışmayı içermektedir. Moiniche ve arkadaşlarının incelemesi, metodolojik eksiklikler nedeniyle Ong ve arkadaşlarının meta-analizinin dışında bırakılan birkaç çalışmayı da içermektedir. Moiniche ve arkadaşlarının incelemesinde, farklı ağrı skalalarındaki tüm puanlar tek bir VAS puanına dönüştürülüp postoperatif ilk 24 saat süresinde farklı zaman dilimlerindeki ağrı skorlarının tek bir ortalaması kullanıldı. Bu açıdan postoperatif ilk zaman dilimlerindeki potansiyel pozitif bulgular gözden kaçmış olabilir.

Xuan ve ark. 2022 yılında 188 çalışma içinde 13769 kişinin dahil edildiği genel olarak, lornoksikam, ibuprofen, pregabalin, flurbiprofen, asetaminofen, epidural analjezi, gabapentin, parekoksib, oksikodon, ketamin ve tramadol dahil 11 preemptif analjezi rejimi meta-analizinde; birincil sonuç olarak postoperatif ağrı yoğunluğu ve opioid tüketimini, ikincil sonuç olarak da ilk analjezi kurtarma süresi ve (POBK) insidansını çalışmışlardır (68). Gabapentin ve epidural analjezinin preemptif uygulamasının tüm primer ve sekonder sonuçları pozitif yönde etkilediklerini ancak epidural analjezinin ilk kurtarıcı analjeziye kadar geçen sürede daha üstün olduğunu bulmuşlardır. Sekiz farklı NSAİİ dahil edildiği bu meta-analizde; lornoksikam, ibuprofen, flurbiprofen, asetaminofen ve parekoksib, plasebo ile karşılaştırıldığında daha düşük ağrı skoru ile ilişkilendirilmiştir. Lornoksikam, ibuprofen ve asetaminofen preemptif uygulaması, postoperatif opioid tüketimini önemli ölçüde azalttığını ve lornoksikamın, plaseboya kıyasla ilk analjezi kurtarma süresini uzattığını bulmuşlardır (68).

NSAİİ grubundan ibuprofen 800 mg ve ibuprofen 400 mg ile parasetamolün, preemptif uygulanmasının kontrol grubuyla karşılaştırıldığı çalışmamızda; 800 mg ibuprofen uygulanan grubun postoperatif 24 saatlik sürede tüm zaman dilimlerinde istirahat ve hareket halindeki ortalama VAS skorlarını iyileştirdiğini tespit ettik. Diğer

gruplar kontrol grubuna göre postoperatif ağrı skorlarını iyileştirmedi. Bununla beraber preemtif ibuprofen uygulamasının postoperatif 1. saatteki ağrı skorlarını diğer gruplara göre iyileştirdiğini tespit ettik. Ancak postoperatif 6. saate 400 mg ibuprofen uygulanan grubun ağrı skorlarındaki pozitif bulguları gözlenmedi, 800 mg ibuprofen uygulanan grubun ağrı skorları üzerindeki olumlu etkileri devam etti. Ayrıca postoperatif 24 saatte HKA’da toplam fentanil tüketim miktarı preemtif parasetamol ve ibuprofen uygulanan tüm gruplarda kontrol grubuna göre düşük tespit edildi. Ancak kontrol grubu dışındaki diğer grupların kendi aralarındaki kıyaslamalarında opioid tüketimi benzerdi. Grupların 0-6. saat, 6-12.saat, 12-24. saat aralıklarındaki opioid tüketimi 24. saatteki toplam tüketim ile koreleydi. Çalışmamızda postoperatif ilk ek analjezik istem süresi ibuprofen uygulanan gruplarda daha uzun bulundu ve uygulama oranı daha azdı. 800 mg ibuprofen uygulanan grubun ilk ek analjezik istem süresi daha uzun olmakla beraber istatistiksel olarak 400 mg ibuprofen ile benzerdi.

Preemtif analjezi ile sağlanan antinosiseptif korumanın etkili olabilmesi için enflamatuvar fazı kapsayacak şekilde postoperatif döneme kadar uzanması gerektiği öne sürülmüştür. İnsizyon öncesi ve sonrasındaki analjezik müdahaleleri karşılaştıran çalışmaların sonuçları preemtif analjezinin yararlı etkilerine ilişkin farklılıklar göstermektedir (69). Çalışmamızda tek doz preemtif 800 mg uygulanan ibuprofenin postoperatif ağrı skorları ve ilk analjezik istem süresi üzerine diğer gruplara göre belirgin olumlu etkilerinin olmasının parasetamole göre enflamatuvar etkinliğinin yüksek olmasıyla ve uygun dozda analjezik uygulamasıyla ilaç etkinliğinin postoperatif döneme kısmi uzamasıyla ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Ancak 800 mg ibuprofen uygulanan grubun opioid tüketim miktarının kontrol grubu haricindeki gruplarla benzer olmasının; analjezik etkinliğinin insizyonel travmadan kaynaklanan nosiseptif uyarılardan daha kısa sürmesiyle ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Preemtif analjezinin süresini epidural analjezide olduğu gibi postoperatif döneme kadar uzatılırsa, ağrı hipersensivitesinin önlenmesi daha belirgin olacağı muhtemeldir. Akut postoperatif ağrı için, inflamatuvar mediyatörler ve nosiseptif girdinin, postoperatif dönemde iyi bir şekilde inhibe edilemeyip ve tedavinin erken sonlandırılması merkezi sensitizasyonun önlenmesinde yeterli olmayabilir. Çalışmamızda ilk analjezik istem süresinin 800 mg ibuprofen uygulanan grupta daha uzun olmasıyla beraber ibuprofen 400 mg uygulanan hasta grubuyla da istatistiksel olarak birbirine benzemesi yani ibuprofen uygulanan gruplarda ilk analjezik isteğine kadar geçen sürenin uzaması, analjezik süresinin ilacın

farmakolojik etki süresini aştığı anlamına gelir. Teorik olarak bu, dozu veya dozlama sıklığını artırmadan analjezi süresini artırma tekniği olarak kabul edilebilir. Ayrıca bu, daha az ağrı, daha az toplam analjezik tüketimi ve daha iyi hasta konforu anlamına gelebilir. Daha az analjezik tüketimi; preemtif analjezinin klinik rutine dahil edilmesini destekleyen ekonomik bir yön olarak düşünülebilir. Sağlık harcamaları üzerindeki mali kısıtlamaların olduğu günümüz ikliminde bu türden ekonomik etkenleri dikkate almanın önemli olduğunu düşünüyoruz.

Multimodal analjezi, postoperatif ağrı kontrolünde herhangi bir tek ajanın özellikle de opioid dozunu azaltmak, analjezik etkiyi iyileştirmek ve yan etki risklerini en aza indirmek için sinerjik, birbirinden farklı ağrı kontrol mekanizmalarının eş zamanlı olarak kullanılmasını içerir (70). Bu modalite için yaygın olarak kullanılan analjezikler arasında opioidler, asetaminofen, NSAID'ler ve lokal anestezipler bulunur. Son uygulama kılavuzları, kontrendike olmadıkça, tüm hastaların ameliyat sonrası ağrı tedavisi için multimodal analjezinin bir parçası olarak asetaminofen veya NSAID'lerle 24 saat tedavi görmelerini önermektedir (71). Çok sayıda çalışma NSAİİ'ler, lokal anestezipler ve sistemik opioidlerin çeşitli kombinasyon halinde uygulanmalarının hem postoperatif ağrı skorlarını hem de analjezik gereksinimlerini azaltabileceğini göstermiştir (72). Biz de çalışmamızı multimodal analjezi stratejisine uygun olarak tasarladık. Adjuvan olarak kullanılan preemtif İV parasetamol ve ibuprofenin HKA ile fentanil tüketimini ve yan etkilerini ne ölçüde değiştirdiği değerlendirildi.

Asetaminofenin, NSAİİ'lere kıyasla postoperatif ağrı kontrolünde daha az etkili olduğu bilinmektedir. Santral etkili bir siklooksijenaz inhibitörü olan parasetamol, daha az gastrointestinal ve trombosit inhibe edici yan etkilere sahiptir ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçlardan klinik olarak daha iyi tolere edilir. Bazı RKC'lerde, ameliyat öncesi asetaminofen uygulaması, ameliyat sonrası asetaminofen uygulamasına kıyasla daha iyi ağrı kontrolü gösterir, ancak bu her zaman böyle değildir (73). Remy ve ark. majör cerrahiler sonrası parasetamolün morfin kullanımı üzerindeki etkilerini değerlendirdikleri bir meta-analizde, parasetamolün postoperatif morfin kullanımını azalttığı ancak postoperatif dönemde morfine bağlı yan etkilerin insidansını değiştirmedığı sonucuna varmışlardır (74). Parasetamol kullanımının postoperatif opioid kullanımı üzerine etkilerinin değerlendirildiği Hernandez-Palazon ve ark. tarafından yapılan çalışmada parasetamolün opioid kullanımını azalttığı ancak opioide bağlı yan etki insidansını etkilemediği gözlenmiştir (75). Parasetamolün analjezik

etkisinin direkt olarak ilacın kan konsantrasyonuna bağlı olduğu kabul edilmektedir. İ.V uygulanan parasetamol analjezik etki başlangıcına 15 dakika içinde ulaşır (76). Biz de çalışmamızda parasetamolün analjezik etkisinin kan konsantrasyonuyla ilişkili olduğunu kabul ederek, preemptif etki için parasetamol infüzyonunu insizyondan 15 dakika önce başlattık. Kemppainen ve ark. endoskopik sinus cerrahisi geçiren 74 hastada 1 gr parasetamolün iv etkinliğini plasebo ile karşılaştırarak araştırmışlar ve plasebo grubunda hastaların %71'inde ek analjezik gereksinimi saptanırken, parasetamol grubunda %25'inde ek analjezik gereksinimi olmuştur (77). Çakan ve ark. bizim de çalışmamızda elde ettiğimiz gibi, parasetamolün hasta memnuniyetini artırdığı ancak bizim çalışmamızdan farklı olarak opioid tüketimine etkisi olmadığı tespit etmiştir (78). Parasetamolün uygulandığı değişik cerrahi vakalarında opioid azaltıcı etkisi olduğu ve hastanın toplam opioid gereksinimini %24–46 oranında azalttığını ve bunun da analjezik tedavide toplam hasta memnuniyetinin artmasını sağladığı literatürlerde gösterilmiştir (79).

Postoperatif ağrı tedavisi için NSAİİ'lerin kullanılmasının, opioidlerin genel kullanımını azalttığı ve opioidle ilişkili yan etkileri azalttığı kanıtlanmış olsa da, NSAİİ'lerin çeşitli potansiyel komplikasyonlara neden olduğu bildirilmiştir. Mevcut klinik literatürün yanlış uygulanması nedeniyle NSAİİ'lerle ilişkili potansiyel yan etkilere ilişkin klinisyen endişeleri abartılabilir. Bu, çoğu literatürün, normalde ameliyat sonrası gerekli olacak kısa kürler yerine, uzun süre aşırı yüksek dozlarda kullanılan NSAİİ'leri değerlendirdiği verilmektedir. American Pain Society'nin Postoperatif Ağrı Yönetimi Kılavuzu (USASP)'na göre, kontrendikasyonu olmayan hastalar için postoperatif ağrı rejimlerine asetaminofen ve/veya NSAİİ'lerin dahil edilmesi için güçlü bir öneri vardır (71). Chang ve ark. tarafından 2021 yılında yapılan bir incelemede, hastaların özellikleri ve komorbiditeleri göz önüne alındığında perioperatif dönemde NSAİİ'lerin kısa süreli kullanımının güvenli olduğu sonucuna varmışlardır (80).

Son yıllarda, ağrı tedavisi için NSAİİ'ların parasetamol (asetaminofen) ile birleştirme eğilimi olmuştur. Bununla birlikte, parasetamol ve bir NSAİİ kombinasyonunun tek başına her iki ilaca göre terapötik üstünlüğü tartışmalıdır. Ong ve ark. tarafından yapılan meta-analizde asetaminofen ve NSAİİ'lerin kombinasyonunun parasetamol ve bir NSAİİ kombinasyonu çalışmalarının sırasıyla %85 ve %64'ünde parasetamol veya tek başına bir NSAİİ'den daha etkili bulmuşlardır. Bu nedenle mümkün olduğunda, asetaminofen ve NSAİİ'lerin multimodal analjezinin bir parçası

olarak kombine edilmesi gerektiği not etmişlerdir (81). İbuprofen, diğer NSAID'lerle karşılaştırıldığında güvenlik ve etkinlik konusunda köklü bir üne sahiptir (82). Biz de çalışmamızda etkinlik ve güvenilirlik açısından NSAİİ sınıfından ibuprofeni seçtik ancak ibuprofen ve parasetamolü kombine olarak değil birbirine üstünlüğünü kıyaslamak amacıyla ayrı gruplarda uyguladık. Kayhan ve ark. laparoskopik bariatrik cerrahi geçiren hastaları postoperatif 24 saat boyunca 6 saatte bir intravenöz olarak 800 mg ibuprofen veya 1 gr asetaminofen alacak şekilde iki gruba ayırmış ve morfin ile hasta kontrollü analjezi uygulamışlardır. Bizim çalışmamıza paralel olarak intravenöz ibuprofenin, intravenöz asetaminofene göre opioid tüketimini önemli ölçüde azaltmadığını; ancak ağrının şiddetini azalttığını göstermişlerdir (83). Kroll ve ark. postoperatif ağrı kontrolünde abdominal histerektomi vakalarında 800 mg İV ibuprofenin opioidlerle kombinasyonunun tek başına opioid kullanımına göre ağrı düzeylerini ve opioid tüketimini belirgin bir şekilde azalttığını bildirmişlerdir (84). Southworth ve ark. postoperatif ağrı tedavisinde her 6 saatte bir İV 400 ve 800 mg ibuprofen uygulamasının karşılaştırıldığı çok merkezli bir çalışmada ibuprofenin her iki dozunun da plaseboya göre morfin kullanımında, istirahat ve harekette ağrıda önemli azalmalar ile ilişkili olduğunu ayrıca yan etki prevalansı ve laboratuvar ölçümlerindeki anormallikler açısından İV ibuprofen alan hastalar ile plasebo alanlar arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermişlerdir. Çalışmalarının sonucunda 800 mg ibuprofenin postoperatif ağrı yönetiminde daha etkili olduğunu ve genellikle iyi tolere edildiğini belirtmişlerdir (85). Mevcut literatür ve kendi çalışmamızdaki verilere dayanarak İV 800 mg ibuprofenin hem preemtif hem de multimodal analjezinin bir parçası olarak postoperatif ağrı yönetiminde etkili ve güvenli olduğunu düşünmekteyiz.

Hasta kontrollü analjezi ile ideal hedef olan her hasta için bireyselleştirilmiş analjezi tedavisi güvenli biçimde gerçekleştirilmektedir. HKA, postoperatif ağrı tedavisi için iyi bilinen yöntemlerden biridir. Bir cochrane incelemesi, HKA'nın geleneksel opioid uygulama yöntemine kıyasla daha iyi postoperatif ağrı derecelendirmeleri ve gelişmiş hasta memnuniyeti ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır (86). İleus, aspirasyon riski veya oral veya enteral ilaç alma yeteneğini etkileyen cerrahi prosedürler nedeniyle hastanede yatan hastalarda postoperatif analjeziklerin parenteral uygulanması gerektiğinde, USASP kılavuzunda İV HKA kullanımına yönelik güçlü öneri vardır (71). HKA kullanımının analjezik etkinliği artırdığı ve pulmoner komplikasyon riskini azalttığı bildirilmiştir (72). Postoperatif dönemde hemşire tarafından uygulanan aralıklı

bolus opioid uygulaması veya HKA ile sık küçük dozlar uygulanması arasında; aralıklı bolus uygulamasında, konsantrasyonların hedef aralığın üzerinde ve altında olduğu sık dönemler vardır. Buna karşılık HKA, opioid konsantrasyonunun zamanın büyük bir yüzdesinde hedef aralıkta kalmasına neden olur (87). Fentanil, tek dozlarda veya kısa uygulama periyotlarında morfinden 80-100 kat daha güçlü kabul edilir. Lipofilitesi nedeniyle, fentanilin etkisinin morfinden daha hızlı başlaması onu İV HKA için daha uygun hale getirir. Fentanil, İV HKA için başarıyla kullanılmıştır (88). HKA'nın başarılı olması için, talep dozunun tek bir taleple kayda değer bir analjezi oluşturması gerekir. Bununla birlikte, talep dozu çok büyükse, plazma ilaç konsantrasyonu sonunda toksik seviyelere ulaşabilir (89). Çalışmamızda cerrahi tipi ve hastaların demografik özellikleri göz önünde bulundurularak HKA ile fentanil doz ayarlaması; sürekli infüzyon olmaksızın, 15 dk kilit süresi ve 20 mcg fentanil bolus dozu olarak belirlendi. Böylelikle hastaların saatlik en fazla 80 mcg fentanil alabilmeleri sağlandı ve fentanile bağlı yan etki insidansının en aza indirgenmesi planlandı. Tek başına İV-HKA'nın (sürekli bazal infüzyon olmadan) çok az solunum depresyonuna neden olduğuna dair iyi kanıtlar vardır. Brose ve Cohen, HKA'lı genel solunum depresyonu insidansını %0.25 iken, aralıklı IM enjeksiyonlar için %0.9 insidansa göre olumlu bir şekilde düşük bulmuşlardır (90). Postoperatif dönemde İV HKA için fentanil kullandığımız çalışmamızda hiçbir hastada konfüzyon, desatürasyon ve solunum depresyonu gelişmedi ve opioid antagonisti uygulama ihtiyacı olmadı. Bunlarla beraber literatürle büyük ölçüde uyumlu olarak çalışmamızda parasetamol ve ibuprofen gruplarının HKA istem sayıları ve HKA'da toplam fentanil tüketim dozunun kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük olmasıyla multimodal analjezinin bir parçası olarak asetaminofen ve/veya NSAİİ'lerin etkin analjezik ajanlar olduğu düşünmekteyiz.

Postoperatif bulantı ve kusma (POBK), İV-HKA'nın en yaygın ve en rahatsız edici yan etkisidir. Ayrıca opioid kullanımından bağımsız olarak cerrahi teknik ve süre, intraoperatif anestezi yönetimi ve bireysel özellikler de POBK insidansını arttıran risk faktörleridirler (91). Apfel ve ark. dengeli inhale anestezi alan hastalarda POBK için dört primer risk faktörünü tanımlayan basitleştirilmiş bir risk faktörü çizelgesi (Apfel Skoru) oluşturmuştur. Bunlar kadın cinsiyet, sigara içmeme durumu, POBK öyküsü ve opioid kullanımı olarak dört başlıkta puanlanır. Bu risk faktörlerinin hiçbirinin, birinin, ikisinin, üçünün veya dördünün de varlığında POBK insidansını sırasıyla yaklaşık %10, %20, %40, %60 ve %80 olarak tespit etmişlerdir (92). Aynı zamanda Apfel ve

ark. ameliyat tipinin POBK için bağımsız bir risk faktörü olmadığını belirtmiş, anestezi tipi ve operasyon süresi gibi ek risk faktörlerinin POBK üzerine nedensel bir etkisini gösterememişlerdir. Biz de çalışmamızda yüksek düzeyde hasta memnuniyetsizliği ve özofagus rüptürü, hematoma oluşumu, aspirasyon pnömonisi gibi ciddi morbititeye sebep olabilecek POBK'ı öngörmek, gerektiğinde profilaktik tedavi uygulamak ve opioid kullanımıyla ilişkisini tespit etmek amacıyla preoperatif hastaların Apfel Skorunu tayin ettik. Çalışmamızda ibuprofen uygulanan gruplarda postoperatif 1. saatte kontrol ve parasetamol grubuna göre antiemetik uygulama sıklığının anlamlı olarak daha düşük olduğunu ancak diğer zaman dilimlerinde aralarında fark olmadığını gözlemledik. Apfel Skoru ile Bulantı-Kusma Skoru arasında korelasyonun pozitif yönde olduğu izlenen çalışmamızda, HKA'da uygulanan toplam fentanil dozu ile Bulantı-Kusma Skoru arasında korelasyon saptanmamıştır. Yine aynı şekilde çalışmamızda Apfel Skoru ile toplam antiemetik uygulama sıklığı arasında anlamlı ilişki tespit ettik. Sonuç olarak preoperatif hasta anamnezinde Apfel Skorunun sorgulanarak hasta memnuniyetini yüksek oranda etkileyen POBK için risk taşıyan bireylerin belirlenmesi, profilaktik antiemetik tedavi için potansiyel aday havuzunu daraltabilir, bu da fayda görme olasılığı en yüksek olanları göstererek antiemetik yan etkileri ve fayda görme olasılığı düşük olan hastalar için maliyetleri azaltır kanaatindeyiz.

Hasta memnuniyeti fiziksel, duygusal, zihinsel, sosyal ve kültürel faktörleri içeren subjektif ve karmaşık bir kavramdır (93). Genel olarak verilen bakımın kalitesi ve hastanın bu bakımdan beklentileri ile belirlenen hasta memnuniyeti, beklenen ve sağlanan bakım arasında bir tutarsızlık yaşaması durumunda bozulur. Sağlık sektöründe hastaları sağlık hizmeti sunumuna ve kalite iyileştirmeyi değerlendirmeye dahil etmeye yönelik artan bir hareket vardır (94). Hasta tarafından bildirilen sonuçların rutin olarak toplanması, daha iyi hasta iletişimi ve memnuniyeti ile sonuçlanır (95). Yüksek hasta memnuniyetinin daha düşük morbidite-mortalite oranı, daha düşük 30 günlük hastaneye yeniden yatış oranı, daha düşük şikayet oranı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (96). Hastanın genel sağlık durumunun kapsamlı küresel ölçülerinden biri olarak bilinen QoR-40 ölçeği hasta tarafından bildirilen klinik olarak çok boyutlu bir puanlamadan oluşturulmuş olup klinik ve araştırma uygulamalarında prognostik ve ekonomik öneme sahiptir ancak hasta memnuniyeti ve sağlık hizmeti kalitesi ile eşanlı değildir. QoR-40, iyileşmeyi hastanın bakış açısıyla değerlendirmeyi amaçlayan birincisi, fiziksel rahatlık (12 madde); ikincisi, duygusal durum (9 madde); üçüncüsü, fiziksel bağımsızlık

(5 madde); dördüncüsü, psikolojik destek (7 madde); beşincisi, ağrı (7 madde) gibi hasta tarafından bildirilen bir ölçümleri içeren geniş bir ölçektir (96). Berning ve ark. yaptıkları bir çalışmada QoR ile cerrahi ve anesteziyen genel hasta memnuniyeti arasında zayıf ila orta derecede bir ilişki bulmuşlardır (97). Royse ve Clarke çalışmaları neticesinde hasta memnuniyeti ile QoR tam olarak korelasyon göstermese de birbirlerini tamamlarlar ve perioperatif bakımı iyileştirmeyi amaçlayan ölçümlerde ihmal edilmemelidir diye belirtmişlerdir (98). Biz de çalışmamızda postoperatif 24. saatte sorguladığımız hasta memnuniyeti ve QoR-40 skoru arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Hasta memnuniyeti genel olarak ibuprofen veya parasetamol uygulanan hasta gruplarında kontrol grubuna göre yüksek çıkmakla beraber en yüksek 800 mg ibuprofen uygulanan grupta saptandı ancak QoR-40 skoru açısından gruplar birbirine benzerdi. Anestezi ve cerrahiden hasta memnuniyeti hastanın sağlığındaki hayat konforuna yakın bir beklentinin gerçekleşmesine belirgin bir şekilde bağlıdır ve iyileşme düzeyiyle daha az ilişkili gibi görünmektedir (99). Standartlaştırılmış bakıma bağlılık objektif ölçümleri iyileştirebilse de, hastanın cerrahi sürece bakış açısını iyileştireceği garanti edemeyebilir.

6. SONUÇ

Optimal postoperatif ağrı yönetiminin; ameliyat öncesi dönemde hastanın değerlendirilmesi, kişiye ve ilgili cerrahi prosedüre göre uyarlanmış bir bakım planının geliştirilmesiyle başladığı beraberinde farklı farmakolojik ve farmakolojik olmayan modalitelerin kombine kullanımının sonuçları iyileştirdiği bilinmektedir. Multimodal analjezi stratejisiyle opioidlere eklenen adjuvan ilaçlar HKA'da kullanılan narkotik analjeziklerin tüketimini azaltıp ağrı skorlarını iyileştirmekte, postoperatif dönemde görülen komplikasyonları azaltmakta ve hasta memnuniyetini arttırmaktadır.

Perioperatif dönemi kapsayan, postoperatif ağrıyı azaltmaya ve analjezik tüketimini en aza indirmeye yardımcı olabilecek birkaç multimodal strateji vardır. Biz de bu çalışmada total abdominal histerektomi cerrahisinin postoperatif ağrı yönetiminde multimodal yaklaşım çerçevesinde opioidlere ek olarak preemptif uygulanan İV ibuprofen ve İV parasetamolün postoperatif ağrı skorları ve opioid tüketimine etkisini karşılaştırdık. Opioidlere ilave olarak hem İV ibuprofen(400mg-800mg) hem de İV parasetamolün ayrı ayrı uygulamanın toplam fentanil tüketimini azalttığı ancak sadece 800 mg ibuprofenin ağrı skorlarını düşürdüğü görüldü. Her iki ajan arasında yan etkiler açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi. Histerektomi cerrahisinde analjezi yönetiminde preemptif 800 mg ibuprofen uygulamanın etkin bir şekilde kullanılabilceği düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Soper NJ. Laparoscopic Cholecystectomy The New “Gold Standard”? Arch Surg. 1992 Aug 1;127(8):917.
2. Kehlet H. Controlling acute pain-role of preemptive analgesia, peripheral treatment and balanced analgesia and effects on outcome. Pain 1999-an Updat review, M Mitchell IASP Pres, Seattle. 1999;459–62.
3. Woolf CJ. Somatic pain–pathogenesis and prevention. Br J Anaesth. 1995 Aug;75(2):169–76.
4. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia--treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. Anesth Analg. 1993;77(2):362–79.
5. Coskun E, Dincer E, Turan G, Ozgultekin A. Postoperative Analgesic Efficacy of Preemptive and Postoperative Lornoxicam or Tramadol in Lumbar Disc Surgery. Turkish J Anaesthesiol Reanim. 2019 Sep 27;47(5):375–81.
6. Kroll PB, Meadows L, Rock A, Pavliv L. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Intravenous Ibuprofen (IV-Ibuprofen) in the Management of Postoperative Pain Following Abdominal Hysterectomy. Pain Pract. 2011 Jan;11(1):23–32.
7. Gago Martínez A, Escontrela Rodríguez B, Planas Roca A, Martínez Ruiz A. Intravenous Ibuprofen for Treatment of Post-Operative Pain: A Multicenter, Double Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. PLoS One. 2016 May 1;11(5).
8. Aguilar JL, Rincón R, Domingo V, Espachs P, Preciado MJ, Vidal F. Absence of an early pre-emptive effect after thoracic extradural bupivacaine in thoracic surgery. Br J Anaesth. 1996 Jan;76(1):72–6.
9. Wolman I. Berek and Novak’s Gynecology 15th Edition. J Obstet Gynecol India 2014 642. 2014 Mar 23;64(2):150–1.
10. Katz A. Sexuality after hysterectomy. J Obstet Gynecol neonatal Nurs JOGNN. 2002;31(3):256–62.

11. Meston CM. The Effects of Hysterectomy on Sexual Arousal in Women with a History of Benign Uterine Fibroids. *Arch Sex Behav.* 2004 Feb;33(1):31–42.
12. Chakraborty N, Rhodes S, Luchristt D, Bretschneider CE, Sheyn D. Is total laparoscopic hysterectomy with longer operative time associated with a decreased benefit compared with total abdominal hysterectomy? *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Oct;
13. Clarke-Pearson DL, Geller EJ. Complications of Hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 2013 Mar;121(3):654–73.
14. Terminology | International Association for the Study of Pain.
15. Fillingim RB, Bruehl S, Dworkin RH, Dworkin SF, Loeser JD, Turk DC, et al. The ACTION-American Pain Society Pain Taxonomy (AAPT): An Evidence-Based and Multidimensional Approach to Classifying Chronic Pain Conditions. *J Pain.* 2014 Mar;15(3):241–9.
16. Erdine S. Ağrı sendromları ve tedavisi. In: Ağrı sendromları ve tedavisi. istanbul; 2003. p. 33–43.
17. Kent ML, Tighe PJ, Belfer I, Brennan TJ, Bruehl S, Brummett CM, et al. The ACTION–APS–AAPM Pain Taxonomy (AAAPT) Multidimensional Approach to Classifying Acute Pain Conditions. *Pain Med Off J Am Acad Pain Med.* 2017 May 1;18(5):947.
18. ERDİNE S. Erdine, S., ed. Ağrının Nörofizyolojisi. 1 ed. istanbul: Emre Matbaacılık; 1993. 33–48 p.
19. Kurt N. Kurt N. Akut ve Kronik Yara Bakımı, İstanbul, 2003: 17-20. In: Akut ve Kronik Yara Bakımı. istanbul; 2003. p. 17–20.
20. Searle RD, Bennett MI. Pain assessment. Vol. 9, Anaesthesia and Intensive Care Medicine. Elsevier; 2008. p. 13–5.
21. Lazaridou A, Elbaridi N, Edwards RR, Berde CB. Chapter 5 – Pain Assessment. *Essentials of Pain Medicine.* Elsevier; 2018. 39-46.e1 p.
22. Erdine S. Ağrı. In: Ağrı. istanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2000. p. 91–111.
23. Beltramini A, Milojevic K, Pateron D. Pain Assessment in Newborns, Infants, and Children. *Pediatr Ann.* 2017 Oct;46(10).

24. Edwards RR, Berde CB. Pain assessment. In: *Essentials of Pain Medicine*. Elsevier; 2011. p. 28–33.
25. McGrath PA, Seifert CE, Speechley KN, Booth JC, Stitt L, Gibson MC. A new analogue scale for assessing children's pain: an initial validation study. *Pain*. 1996 Mar;64(3):435–43.
26. Young A, Buvanendran A. Pain, Acute and Postoperative. In: *Encyclopedia of the Neurological Sciences*. Elsevier; 2014. p. 707–13.
27. Buvanendran A, Fiala J, Patel KA, Golden AD, Moric M, Kroin JS. The Incidence and Severity of Postoperative Pain following Inpatient Surgery. *Pain Med*. 2015 Dec 1;16(12):2277–83.
28. Wu CL, Hurley RW. Postoperative Pain Management and Patient Outcome. In: *Postoperative Pain Management*. Elsevier; 2005. p. 71–83.
29. Schug SA, Palmer GM, Scott DA, Halliwell R, Trinca J. Acute pain management: scientific evidence, fourth edition, 2015. *Med J Aust*. 2016 May 2;204(8):315–7.
30. Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *J Pain Res*. 2017 Sep; Volume 10:2287–98.
31. Spofford CM, Hurley RW. Preventive Analgesia. In: *Essentials of Pain Medicine*. Elsevier; 2018. p. 105-110.e1.
32. PERGOLIZZI J, WILLS LM. Multimodal Analgesic Therapy. In: *Postoperative Pain Management*. Elsevier; 2005. p. 182–96.
33. MCCARTNEY CJL, NIAZI A. Use of Opioid Analgesics in the Perioperative Period. In: *Postoperative Pain Management*. Elsevier; 1996. p. 137–47.
34. Akıncı S. Yoğun Bakımda Ağrı, Ajitasyon ve Deliryum. In: Şenoğlu N, editor. *Olgularla Yoğun Bakım Protokolleri*. Ankara; 2019. p. 779–82.
35. Erdine S, Rawall N. In: *Ağrı*. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitap Evleri; 2007. p. 150–68.
36. Karen W, Feild C RR. Karen W, Feild C, Radhakrishnan R. *Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology*. 7th ed. Wolters Kluwer; 2019. In: Kluwer W, editor. *Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology*. 7th ed. 2019.

37. MURPHY D. Applied Clinical Pharmacology of Opioids. In: Postoperative Pain Management. Elsevier; 2002. p. 127–36.
38. McQuay H. Acute Pain Management. Sinatra RS, de Leon-Cassasola OA, Viscusi ER, Ginsberg B, editors. Cambridge University Press; 2009.
39. Tony Yaksh; Mark Wallace. Opioids, Analgesia, and Pain Management. In: Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan BCK, editor. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th ed.
40. Phillips C, Contreras E, Oswald J. NSAIDs, Opioids, and Beyond. In: Pain Management - Practices, Novel Therapies and Bioactives. IntechOpen; 2021.
41. Sheth S, Holtsman M, Mahajan G. Major Opioids in Pain Management. In: Essentials of Pain Medicine. Elsevier; 2018. p. 373-384.e2.
42. Shan X, Lee L, Clewes RJ, Howle CR, Sambrook MR, Clary DC. Computational analyses of the vibrational spectra of fentanyl, carfentanil and remifentanil. Spectrochim Acta Part A Mol Biomol Spectrosc. 2022 Apr;270:120763.
43. Stanley TH. The Fentanyl Story. J Pain. 2014 Dec;15(12):1215–26.
44. Casares EF, González ML, Garcia MT. Postoperative Pain Management: Analgesic Schemes. Management of Postoperative Pain within Eras Protocols in Surgery. 2021.
45. Maund E, McDaid C, Rice S, Wright K, Jenkins B, Woolacott N. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. Br J Anaesth. 2011 Mar;106(3):292–7.
46. Ahmed A. Negm; Daniel E. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, Nonopioid Analgesics, & Drugs Used in Gout. In: Bertram Katzung, Anthony Trevor Basic And Clinical Pharmacology Mc Graw Hill LANGE. 14th ed. 2014. p. 618–43.
47. Randa Hilal-Dandan, PhD, Laurence L. Brunton P. Enflamasyon, Ateş, Ağrı ve Gut Farmakoterapisi. In: Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics. 14th ed. McGraw Hill Medikal; p. 588–600.

48. Miles S. Ibuprofen. In: *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*. Elsevier; 2007. p. 1–7.
49. Freo U. Paracetamol for multimodal analgesia. *Pain Manag.* 2022 Sep;12(6):737–50.
50. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol.* 2020 Oct;180:114147.
51. Dinakar P, Ross EL. Pain Management. In: *Essential Clinical Anesthesia*. Cambridge University Press; 2011. p. 881–946.
52. McCormack J, Power I. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Acetaminophen: Pharmacology for the Future. In: *Acute Pain Management*. Cambridge University Press; 2009. p. 53–69.
53. Motamed C. Clinical Update on Patient-Controlled Analgesia for Acute Postoperative Pain. *Pharmacy.* 2022 Jan 27;10(1):22.
54. Kemal SO, Sahin S, Apan A. [Comparison of tramadol, tramadol-metamizol and tramadol-lornoxicam administered by intravenous PCA in management of postoperative pain]. *Agri.* 2007 Oct;19(4):24–31.
55. Joshi GP, Kehlet H. Postoperative pain management in the era of ERAS: An overview. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2019 Sep;33(3):259–67.
56. Reisli R. Pharmacologic treatment of acute postoperative pain: A clinical practice guideline of The Turkish Society of Algology. *Ağrı - J Turkish Soc Algol.* 2021;
57. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit. *Crit Care Med.* 2013 Jan 22;41(1):263–306.
58. Gornall BF, Myles PS, Smith CL, Burke JA, Leslie K, Pereira MJ, et al. Measurement of quality of recovery using the QoR-40: a quantitative systematic review. *Br J Anaesth.* 2013 Aug;111(2):161–9.
59. Gramke H-F, de Rijke JM, van Kleef M, Raps F, Kessels AGH, Peters ML, et al. The Prevalence of Postoperative Pain in a Cross-sectional Group of Patients After Day-case Surgery in a University Hospital. *Clin J Pain.* 2007 Jul;23(6):543–8.

60. Book Review: Man—an Adaptive Mechanism. *J Educ.* 1916 Jun 21;83(25):709–709.
61. Urman R, Vadivelu N, Mitra S, Kodumudi V, Kaye A, Schermer E. Preventive analgesia for postoperative pain control: a broader concept. *Local Reg Anesth.* 2014 Apr;17.
62. Katz J. Pre-emptive analgesia: evidence, current status and future directions. *Eur J Anaesthesiol Suppl.* 1995 May;10:8–13.
63. Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain.* 1993 Mar;52(3):259–85.
64. Ong CK-S, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The Efficacy of Preemptive Analgesia for Acute Postoperative Pain Management: A Meta-Analysis. *Anesth Analg.* 2005 Mar;100(3):757–73.
65. Xuan C, Yan W, Wang D, Li C, Ma H, Mueller A, et al. Efficacy of preemptive analgesia treatments for the management of postoperative pain: a network meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2022 Oct 26;
66. Møiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A Qualitative and Quantitative Systematic Review of Preemptive Analgesia for Postoperative Pain Relief. *Anesthesiology.* 2002 Mar 1;96(3):725–41.
67. Dahl JB, Kehlet H. Preventive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011 Jun;24(3):331–8.
68. Xuan C, Yan W, Wang D, Li C, Ma H, Mueller A, et al. Efficacy of preemptive analgesia treatments for the management of postoperative pain: a network meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2022 Dec;129(6):946–58.
69. Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK. From preemptive to preventive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2006 Oct;19(5):551–5.
70. Gritsenko K, Khelemsky Y, Kaye AD, Vadivelu N, Urman RD. Multimodal therapy in perioperative analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2014 Mar;28(1):59–79.

71. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Commi. *J Pain*. 2016 Feb;17(2):131–57.
72. Prabhakar A, Mancuso KF, Owen CP, Lissauer J, Merritt CK, Urman RD, et al. Perioperative analgesia outcomes and strategies. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2014 Jun;28(2):105–15.
73. Carcamo-Cavazos V, Cannesson M. Opioid-Free Anesthesia. *Adv Anesth*. 2022 Dec;40(1):149–66.
74. Remy C, Marret E, Bonnet F. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials † ‡Presented in part at the Annual Meeting of the Société Française d'Anesthésie-Réanimation, Paris, April 2004. *Br J Anaesth*. 2005 Apr;94(4):505–13.
75. Hernández-Palazón J, Tortosa JA, Martínez-Lage JF, Pérez-Flores D. Intravenous Administration of Propacetamol Reduces Morphine Consumption After Spinal Fusion Surgery. *Anesth Analg*. 2001 Jun;92(6):1473–6.
76. Moller PL, Sindet-Pedersen S, Petersen CT, Juhl GI, Dillenschneider A, Skoglund LA. Onset of acetaminophen analgesia: comparison of oral and intravenous routes after third molar surgery. *Br J Anaesth*. 2005 May;94(5):642–8.
77. Kemppainen T, Kokki H, Tuomilehto H, Sepp?? J, Nuutinen J. Acetaminophen is Highly Effective in Pain Treatment After Endoscopic Sinus Surgery. *Laryngoscope*. 2006 Dec;116(12):2125–8.
78. Cakan T, Inan N, Culhaoglu S, Bakkal K, Başar H. Intravenous Paracetamol Improves the Quality of Postoperative Analgesia but Does not Decrease Narcotic Requirements. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2008 Jul;20(3):169–73.
79. Peduto VA, Ballabio M, Stefanini S. Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain Morphine-sparing effect in orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998 Mar;42(3):293–8.

80. Chang RW, Tompkins DM, Cohn SM. Are NSAIDs Safe? Assessing the Risk-Benefit Profile of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use in Postoperative Pain Management. *Am Surg*. 2021 Jun 26;87(6):872–9.
81. Ong CKS, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining Paracetamol (Acetaminophen) with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *Anesth Analg*. 2010 Apr;110(4):1170–9.
82. Doyle, Furey, Berlin, Cooper, Jayawardena, Ashraf, et al. Gastrointestinal safety and tolerance of ibuprofen at maximum over-the-counter dose. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999 Jul;13(7):897–906.
83. Erdogan Kayhan G, Sanli M, Ozgul U, Kirteke R, Yologlu S. Comparison of intravenous ibuprofen and acetaminophen for postoperative multimodal pain management in bariatric surgery: A randomized controlled trial. *J Clin Anesth*. 2018 Nov;50:5–11.
84. Kroll PB. Intravenous ibuprofen for postoperative pain. *Pain Manag* [Internet]. 2012 Jan;2(1):47–54. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/pmt.11.68>
85. Southworth S, Peters J, Rock A, Pavliv L. A multicenter, randomized, double-blind, placebo- controlled trial of intravenous ibuprofen 400 and 800 mg every 6 hours in the management of postoperative pain. *Clin Ther*. 2009 Sep;31(9):1922–35.
86. Abrolat M, Eberhart L, Kalmus G, Koch T, Nardi-Hiebl S. Patientenkontrollierte Analgesie: Methoden, Handhabung und Ausbaufähigkeit. *AINS - Anästhesiologie · Intensivmed · Notfallmedizin · Schmerztherapie*. 2018 Apr 9;53(04):270–80.
87. Kluger MT, Owen H. Patient-controlled Analgesia: Can it be Made Safer? *Anaesth Intensive Care*. 1991 Aug 16;19(3):412–20.
88. Howell PR, Gambling DR, Pavy T, McMorland G, Douglas MJ. Patient-controlled analgesia following caesarean section under general anaesthesia: a comparison of fentanyl with morphine. *Can J Anaesth*. 1995 Jan;42(1):41–5.
89. OWEN H, PLUMMER JL, ARMSTRONG I, MATHER LE, COUSINS MJ. Variables of patient-controlled analgesia 1. bolus size. *Anaesthesia*. 1989 Jan;44(1):7–10.

90. Brose WG, Cohen SE. Oxyhemoglobin Saturation following Cesarean Section in Patients Receiving Epidural Morphine, PCA, or im Meperidine Analgesia. *Anesthesiology*. 1989 Jun 1;70(6):948–53.
91. Gan TJ, Meyer T, Apfel CC, Chung F, Davis PJ, Eubanks S, et al. Consensus Guidelines for Managing Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg*. 2003 Jul;62–71.
92. Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, Greim C-A, Roewer N. A Simplified Risk Score for Predicting Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesthesiology*. 1999 Sep 1;91(3):693–693.
93. Auquier P, Pernoud N, Bruder N, Simeoni M-C, Auffray J-P, Colavolpe C, et al. Development and Validation of a Perioperative Satisfaction Questionnaire. *Anesthesiology*. 2005 Jun 1;102(6):1116–23.
94. Weldring T, Smith SMS. Article Commentary: Patient-Reported Outcomes (PROs) and Patient-Reported Outcome Measures (PROMs). *Heal Serv Insights*. 2013 Jan 4;6:HSI.S11093.
95. Chen J, Ou L, Hollis SJ. A systematic review of the impact of routine collection of patient reported outcome measures on patients, providers and health organisations in an oncologic setting. *BMC Health Serv Res*. 2013 Dec 11;13(1):211.
96. Bruder N, Auquier P. Integration of satisfaction and quality of recovery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2018 Sep;32(3–4):277–86.
97. Berning V, Laupheimer M, Nübling M, Heidegger T. Influence of quality of recovery on patient satisfaction with anaesthesia and surgery: a prospective observational cohort study. *Anaesthesia*. 2017 Sep;72(9):1088–96.
98. Royse CF, Clarke S. Satisfaction is not substantially affected by quality of recovery: different constructs or are we lost in statistics? *Anaesthesia*. 2017 Sep;72(9):1064–8.
99. Bowyer A, Royse C. A matter of perspective – Objective versus subjective outcomes in the assessment of quality of recovery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2018 Sep;32(3–4):287–94.

EKLER

Ek-1. Etik Kurul Kararı





